

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

## **HABILITAČNÍ PRÁCE**

Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

Praha 2019

# **Kognitivní porucha a funkční konektivita mozku u Parkinsonovy nemoci**

Obor Lékařská psychologie

Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Laboratoř neuropsychologie

1. LF UK a VFN

Kateřinská 30, Praha 2, 120 00

tel.: 224965514, e-mail: [Ondrej.Bezdicek@lf1.cuni.cz](mailto:Ondrej.Bezdicek@lf1.cuni.cz)

*Rád bych na tomto místě poděkoval všem pacientům a jejich rodinám, i všem ostatním probandům, kteří pomohli zlepšit diagnostické standardy testových metod k neuropsychologickému vyšetření Parkinsonovy nemoci.*

*Dále děkuji neurologům, kteří mne významně ovlivnili v profesním vývoji: prof. R. Jechovi a prof. E. Růžičkovi; seniorním kolegům neuropsychologům: prof. B. Schmandovi, prof. D. Libonovi, dr. B. N. Axelrodovi, prof. A. Porehovi. Mé poděkování patří rovněž doc. R. Rusinovi, dr. H. Štěpánkové, dr. M. Kopečkovi a v neposlední řadě nestorovi české neuropsychologie doc. J. Diamantovi.*

*Velmi speciální dík patří dlouholetému spolupracovníkovi dr. T. Nikolaiovi pro jeho organizační schopnosti, nápady i charakter, dále pregraduálním i všem postgraduálním studentům, kteří mi pomohli se sběrem dat.*

*Bez trvalé podpory mojí ženy MUDr. Ludmily Bezdičkové bych tuto habilitační práci nedokončil, za což jí patří velký dík.*

## Obsah

1 Seznam zkratk	6
2 Úvod do problematiky neuropsychologického vyšetření	9
3 Předmět práce	11
4 Cíle a hypotézy	12
5 Neuropsychologické vyšetření kognitivní poruchy u PN	13
5.1 Patofyziologický model PN	15
5.1.1 Klasický patofyziologický model postižení hybnosti u PN	16
5.2 Kognitivní porucha a její vztah k patofyziologickému modelu PN	23
5.3 Preklinická stadia mírné kognitivní poruchy u PN	26
5.4 Mírná kognitivní porucha a PN	29
5.5 PN-MKP a její diagnostický a terapeutický význam	33
5.6 Syndrom demence u PN (PN-D)	35
5.7 Publikované práce	37
5.7.1 Mattisova škála demence a její diagnostická přesnost k PN-MKP (Bezdicek et al., 2015b)	37
5.7.2 Montrealský kognitivní test a jeho diagnostická přesnost k PN-MKP (Bezdicek et al., 2014a)	39
5.7.3 Neuropsychologická baterie pro PN-MKP (Bezdicek et al., 2017a)	41
5.7.4 Diagnostická přesnost měřitek v neuropsychologické baterii pro PN-MKP (Bezdicek et al., 2017d)	42
5.8 Zobrazení mozku u PN	44
5.8.1 Strukturální MRI u PN	44
5.8.1.1 Voxel-based morfometrie mozku u PN	45
5.9 Publikované práce	46
5.9.1 Škála frontálního chování a její koreláty s hustotou šedé hmoty v mozku pacientů s PN (Bezdicek et al., 2017b)	46
5.10 fMRI u PN	48
5.10.1 Klidový stav mozku, nervová síť a pojem „nexopatie“	49
5.10.1.1 Zobrazení funkční konektivity mozku (rsFC) u PN	51
6 Neurovědní syntéza: Propojení patofyziologických, strukturálních a funkčně-konektivistických nálezů s modelem kognitivní poruchy u PN	53
6.1 Exekutivní dysfunkce u PN: porucha fronto-striálních, mesokortikálních dopaminergních a noradrenergických sítí	54
6.1.1 Exekutivní dysfunkce u PN: porucha fronto-striálních sítí	54
6.1.2 Exekutivní dysfunkce jako důsledek degenerace mesokortikální dopaminergní sítě	58
6.1.3 Exekutivní dysfunkce u PN jako důsledek ztráty kompenzačních mechanismů mezi transmitterovými sítěmi	58
6.1.4 Exekutivní dysfunkce u PN jako důsledek degenerace non-dopaminergních mozkových sítí	59

6.1.5 Porucha pozornosti u PN: role fronto-parietální kortikopetální cholinergní a noradrenergí sítě .....	60
6.1.5.1 Dysfunkce ve fronto-parietální síti vede k poruše „sestupné“ pozornostní kontroly .....	61
6.1.5.2 Dysfunkce v cholinergní a adrenergí síti vede k poruše „vzestupné“ pozornostní kontroly .....	63
6.1.5.3 Zpomalené kortikální rytmy v EEG a vliv na vigilanci a fluktuace pozornosti .....	64
6.2 Neuropsychologické vyšetření pozornosti u PN .....	65
6.2.1 Model pozornosti .....	65
6.2.2 Porucha pozornosti u PN dle testových metod .....	68
6.2.3 Publikované práce .....	70
6.2.3.1 TMT a jeho diagnostická přesnost pro poruchu pozornosti u PN (Bezďicek et al., 2017c) .....	70
6.2.3.2 Stroopův test a jeho diagnostická přesnost pro poruchu pozornosti u Parkinsonovy nemoci (Bezďicek et al., 2015a) .....	71
6.2.3.3 Porucha funkční konektivity a pozornostních sítí u PN-MKP (Bezďicek et al., 2018b) .....	73
6.3 Paměť u PN: role medio-temporálního laloku a kortikopetální cholinergní sítě .....	74
6.3.1 Atrofie mediotemporálního laloku a porucha funkční organizace jako korelát progresu do PN-D .....	75
6.3.2 Dysfunkce nucleus basalis Meynerti a cholinergní inervace ve vztahu k poruše paměti u PN-D .....	76
6.3.3 Model deklarativní paměti pro poruchu paměti u PN-MKP a PN-D .....	77
6.3.4 Neuropsychologické vyšetření deklarativní paměti u PN .....	79
6.3.5 Publikované práce .....	81
6.3.5.1 Porucha učení, uložení, vybavení a rekognice ve volném vybavení a v asociační paměti u PN-MKP (Bezďicek et al., 2018a) .....	81
6.3.5.2 Porucha prospektivní paměti u idiopatické poruchy v REM spánku a její zobrazovací koreláty v DaT-SPECT (Bezďicek et al., 2018d) .....	82
6.4 Dysfunkce zrakově-percepční u PN-D a vztah k nervovým sítím .....	84
6.4.1 Dysfunkce zrakově-percepční a vztah k atrofii v parietálním laloku .....	86
6.4.2 Zrakové halucinace jako korelát dysfunkce sítí frontálních a sítí pro arousal .....	86
6.4.3 Vztah nervových sítí k neuropatologickým projevům u PN-D .....	87
6.5 Implikace neurovědní syntézy pro neuropsychologickou praxi .....	89
7. Literatura .....	91
8. Seznam prací in extenso .....	115
9. Přílohy prací in extenso .....	117

# 1 Seznam zkratek

ACC	přední cingulátový kortex
Ach	acetylcholin
AchE	inhibitory acetylcholinesterázy
ADL/IADL	základní a instrumentální aktivity denního života
AN	Alzheimerova nemoc
AUC	plocha pod křivkou ROC, měřítko klasifikační přesnosti testu
BG	bazální ganglia
BOLD	lokální kolísání poměru oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu v závislosti na neuronální aktivitě v mozku (blood-oxygen-level dependent)
bvFTLD	behaviorální varianta frontální lobární degenerace
CSF	mozkomíšní mok
CNS	centrální nervová soustava
COMT	katechol-O-methyltransferáza
DA	dopamin
DAT	(presynaptický) dopaminový transportér
DBS	hluboká mozková stimulace
DDS	dopa-dysregulační syndrom (dopamine dysregulation syndrome)
DLB	nemoc s Lewyho tělísky
DLPFC	dorzolaterální prefrontální kortex
DMN	klidová síť v mozku (default mode network)
DRS-II	Mattisova škála demence, druhá revize (Dementia Rating Scale, Second Edition)
DTI	zobrazení tenzorů difuze
EBPM	na událost vázaná prospektivní paměť
EEG	elektroencefalografie
Enk	enkefalin
EP	evokovaný potenciál
FAB	Škála frontálního chování (Frontal Assessment Battery)
fMRI	funkční magnetická rezonance
FPN	fronto-parietální síť (fronto-parietal network)
GABA	kyselina gama-aminomáselná
Glu	kyselina glutamová
GM	šedá hmota mozku
GPe	zevní palidum (globus pallidus externus)
GPi	vnitřní palidum (globus pallidus internus)
IPMDS	Mezinárodní společnost pro Parkinsonovu nemoc a poruchy hybnosti
iRBD	idopatická porucha v REM spánku
KS	kontrolní soubor

LBD	demence s Lewyho tělísky
L-Dopa	levodopa (L-3,4-dihydroxyfenylalanin), prekurzor dopaminu
LC	locus coeruleus
LVN	laterální vizuální síť (lateral visual network)
MIST	test paměti na intence/záměry (Memory for Intentions Screening Test)
MMSE	Mini-Mental State Examination (krátká zkouška kognitivního stavu)
MKP	mírná kognitivní porucha
MRI	magnetická rezonance
MSA	mnohotná systémová atrofie
MTL	mediotemporální lalok
NA	noradrenalin (norepinefrin)
NBM	nucleus basalis Meynerti
NMDA	N-metyl-D-aspartát receptor
nexopatie	desintegrace v síti funkční konektivity
PET	pozitronové emisní tomografie
PM	prospektivní paměť (paměť na záměry/intence)
PN	Parkinsonova nemoc
PN-D	Parkinsonova nemoc se syndromem demence
PN-MKP	Parkinsonova nemoc s mírnou kognitivní poruchou
PN-NK	Parkinsonova nemoc a normální kognitivní úrovní
PPN	pedinkulopontinní jádro
PST	pražský Stroopův test (Prague Stroop Test)
QoL	kvalita života
RBD	porucha chování v REM spánku
REM	rychlé oční pohyby (rapid eye movement; fáze spánku dle polysomnografie)
ROC	ROC (Receiver Operating Characteristic) křivka
rsFC	konektivita mozku v klidovém stavu měřená funkční magnetickou rezonancí
rs-fMRI	funkční magnetická rezonance v klidovém stavu mozku
SAS	supervizní pozornostní systém
SCC	subjektivní kognitivní stížnosti (subjective cognitive complaint)
SCD	subjektivní kognitivní pokles (subjective cognitive decline)
SMA	doplňková motorická oblast
SN	„salience“ síť (salience network)
SNpc	substantia nigra, pars compacta
SNr	substantia nigra, pars reticulata
SNC/STN	subthalamické jádro (nucleus subthalamicus)
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
Sub P	substance P
TBPM	na čas vázaná prospektivní paměť
TMT	Test cesty

UKPDSBB	United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (standardní klinická diagnostická kritéria pro diagnostiku idiopatické Parkinsonovy nemoci)
UPDRS	Unifikovaná škála pro hodnocení Parkinsonovy choroby
VBM	voxel-based morfometrie (zobrazování morfometrie mozku)
VLo	ventrální laterální jádro thalamu
VLPFC	ventrolaterální prefrontální kortex
VTA	ventrální tegmentální area
WCST	Wisconsinský test třídění karet
WM	bílá hmota mozku



## 2. Úvod do problematiky neuropsychologického vyšetření

Klinická neuropsychologie je aplikovaný obor neurověd, jehož předmětem je popis, vysvětlení, měření, modelování a rehabilitace kognitivních a behaviorálních korelátů neurologických a psychiatrických onemocnění i jiných poruch činnosti mozku (Kolb & Wishaw, 2015; Lezak et al., 2012). Neuropsychologie zkoumá poruchy pozornosti, vnímání, myšlení, řeči, emocí a činnosti, které vznikají jako důsledek poruchy funkce mozku (Hartje, 2006; Lehrner, et al., 2011; Shallice, 1988).

Neuropsychologické vyšetření je soubor metodik a technik, jak poruchy psychických funkcí zkoumat: popsat, měřit, statisticky odhadovat jejich míru a vývoj, posléze tyto výsledky poskytovat pro diferenciálnědiagnostické usuzování v rámci nozologické klasifikace neurologických a psychiatrických onemocnění. Jedná se v rámci neurologie o pomocné vyšetření, které však v životě pacienta může hrát významnou roli. Jeho pomocí lze pacientovi a jeho rodině umožnit zhodnocení soběstačnosti a nezávislosti pacienta v běžném životě, dále vysvětlit některé odchylky v chování či prožívání pacienta, které pro něho samotného i jeho rodinu mohou být sociálně a ekonomicky zatěžující až devastující (Pirogovsky et al., 2014b; Schrag et al., 2000b; Vossius et al., 2011). Neuropsychologické vyšetření v medicíně má tedy nezastupitelnou roli tam, kde soběstačnost, popřípadě sociální a pracovní adaptace pacienta a jeho rodiny ve společnosti může být ohrožena či trvale změněna vlivem poruch psychických funkcí jako důsledku poranění mozku či neuropsychiatrických onemocnění. Výsledky neuropsychologického vyšetření jsou tedy vedle neurologické a psychiatrické diagnostiky efektivně použitelné a často nezbytné pro správnou indikaci následné péče.

Metodiky neuropsychologického vyšetření v České republice začal rozvíjet jako první od konce 50. let 20. století Jiří Diamant, posléze Jiří Míka, Jan Preiss, Petr Kulišťák a Marek Preiss ad. (Kulišťák & kol., 2017; Preiss & kol., 1998). Výzkum poruchy kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci (PN) začal v ČR v r. 1991, kdy prof. MUDr. E. Růžička s PhDr. N. Špačkovou a prof. MUDr. Jechem začali sbírat data pro studii o kognitivních změnách u PN po užití apomorfinu (Ruzicka et al., 1994). Posléze od konce 90. let 20. století PhDr. N. Špačková a PhDr. O. Klempířová ve spolupráci s neurology E. Růžičkou, J. Rothem, R. Jechem a J. Klempířem sbírali data o kognitivní poruše u PN před hlubokou mozkovou stimulací (DBS), která se nyní provádí v Centru pro intervenční terapii motorických poruch (iTEMPO) Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN od r. 1998 (Urgosik et al., 2011).

Neuropsychologické vyšetření je dnes pro specifičnost metodik nutno orientovat vždy na konkrétní onemocnění CNS (Lezak et al., 2012). PN je chronické progresivní onemocnění nervové soustavy. Vzniká na podkladu degenerativního zániku neuronů v pars compacta substantiae nigrae (SNpc) a v dalších pigmentovaných jádrech mozkového kmene, v jehož důsledku dochází k nedostatku dopaminu (DA) a jiných neuromediátorů v bazálních gangliích (BG) mozku. PN se projevuje vedle charakteristické poruchy hybnosti, již lze charakterizovat jako projevy hypokineze, rigidity, třesu a posturální poruchy, i jinými projevy. Mezi ně počítáme projevy non-motorické: vegetativní (zácpa, erektilní dysfunkce u mužů, inkontinence), sensorické (hyposmie, změněné vnímání bolesti), afektivní (depresivní, úzkostné i apatické projevy), neuropsychiatrické (vizuální pseudohalucinace až halucinace), poruchu chování v REM spánku (RBD; Fereshtehnejad et al., 2017; Šonka, 2008), a právě kognitivní poruchy (Ambler et al., 2010; Růžička, 2006a).

Nicméně vzhledem k rozvoji diferenciálnědiagnostických klasifikací kognitivní poruchy u PN v posledním desetiletí (Goldman et al., 2018; Litvan et al., 2011; Litvan et al., 2012) bylo nutné dopracovat tyto metodiky pro klasifikaci míry kognitivní poruchy na další úroveň, aby bylo možné provádět diagnostiku na základě neuropsychologického vyšetření založeného na důkazech (Chelune, 2010), obdobně, jako je tomu v medicíně (Eddy, 1990). Dalším cílem byla nutnost poskytovat údaje o míře kognitivní poruchy u PN a standardizovat tak diagnostický postup dle mezinárodních kritérií na základě statistických údajů z české populace (Geurtsen et al., 2014), ale i snaha používat v psychologii statisticky nejpřesnější možné metody k popisu kognitivní poruchy u PN (Dawes et al., 1989; Meehl, 1954). Pro hlubší pochopení povahy kognitivní poruchy u PN je žádoucí propojit tyto nálezy s měřítky metabolismu mozku založenými např. na funkční magnetické rezonanci (fMRI), konkrétně na měřítkách tzv. funkční konektivity v klidovém stavu mozku (rsFC) a provázání těchto kognitivních a metabolických charakteristik ve vztahu k patofyziologické kaskádě progresu PN v čase (Bijsterbosch et al., 2017; Biswal, 2012; Braak & Del Tredici, 2017; Buckner et al., 2008; Del Tredici & Braak, 2016; Jenkinson & Chappell, 2017; Raichle et al., 2001). Tyto potřeby zlepšení neuropsychologické diagnostiky kognitivní poruchy u PN v České republice byly motivem prací, které jsou podkladem předkládané habilitační práce.

### 3. Předmět práce

V Centru extrapyramidových onemocnění Neurologické kliniky a Centra klinických neurověd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze se problematice PN pod vedením prof. MUDr. E. Růžičky, DrSc. věnuje tým lékařů již po více než dvě desetiletí. Výzkum kognitivní poruchy u PN začal od 90. let 20. století (Ruzicka et al., 1994) a k jeho dalšímu posílení došlo v r. 1998, kdy kontrola kognitivního stavu pacientů s PN před hlubokou mozkovou stimulací (DBS) i po ní hrála pro lékaře v některých případech, zejména u PN s rychlým rozvojem syndromu demence, významnou roli. Dnes vyšetření před i po DBS probíhá ve specializovaném Centru pro intervenční terapii motorických poruch (iTEMPO) Neurologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve spolupráci s Nemocnicí Na Homolce pod vedením prof. MUDr. R. Jecha, Ph.D. Každý rok naše pracoviště indikuje a implantuje zhruba 20–30 (primoimplantací) pacientů s PN (Urgosik et al., 2011).

Systematický program výzkumu non-motorických projevů u PN započal od r. 2008 a vyvrcholil v r. 2016 založením Laboratoře neuropsychologie, kde se tomuto programu věnují psychologové (autor habilitační práce, který se stal školitelem v oboru lékařské psychologie od r. 2017 a neurověd od r. 2018, a vybraní postgraduální studenti pod jeho vedením).

V habilitační práci prezentuji výsledky k výzkumu kognitivní poruchy u PN z vybraných prvoautorských publikací za posledních deset let. Práce je tematicky rozdělena na tři části od obecné problematiky ke speciálním tématům: V první části se věnuji statistickým metodikám pro diferenciálnědiagnostické usuzování o vývoji kognitivní poruchy u PN, jako je zejména syndrom mírné kognitivní poruchy (PN-MKP), tzv. stadium pre-demence u PN. V návaznosti na toté téma se zabývám výzkumem diagnostické přesnosti standardní neuropsychologické baterie pro PN-MKP oproti pacientům s PN a normální kognitivní úrovní (PN-NK) i oproti kontrolnímu souboru zdravých osob (KS) adaptované do českých podmínek. V druhé části se věnuji ověření přesnosti specifických metod k výzkumu poruchy pozornosti u PN a korelátům funkční konektivity u poruchy pozornosti odvozené z fMRI. V poslední části prezentuji experiment k ověření hypotézy o vzniku poruchy paměti u PN-MKP, dále koreláty funkční konektivity na základě fMRI ve vztahu k poruše deklarativní paměti u PN a předkládám také studii o poruše deklarativní paměti u preklinických stadií parkinsonských syndromů, jako je idiopatická porucha v REM spánku (iRBD).

## 4. Cíle a hypotézy

### CÍL 1.

Sestrojení, validace, normativní studie a ověření diagnostické přesnosti měřítek pro standardní neuropsychologickou baterii PN-MKP (viz 5.7.1–5.7.4 a 6.2.3.1–6.2.3.2).

### CÍL 2.

Zkoumání morfologických a funkčních charakteristik mozku pacientů s PN ve vazbě na profil kognitivního deficitu.

#### Hypotéza 1. (ad kapitola 5.8–5.10 a 6.2)

1a. Existují významné změny v hustotě šedé hmoty v mozku u pacientů s PN-MKP oproti pacientům s PN-NK a zdravému kontrolnímu souboru. (viz 5.9.1)

1b. Existují významné změny ve funkční konektivité v mozku u pacientů s PN-MKP oproti pacientům s PN-NK a zdravému kontrolnímu souboru. (viz 6.2.3.3)

#### Hypotéza 2. (ad kapitola 6.3)

2a. Pacienti s PN-MKP projevují poruchu paměti frontálního typu (tzv. hypotéza deficitu ve vyhledání z paměti) nebo poruchu asociační paměti (tzv. hypotéza pravého mnestického deficitu v uložení do paměti) ve srovnání s PN-NK. (viz 6.3.5.1)

2b. Existuje specifický vzorec funkční konektivity v hipokampu a dalších částech mozku u pacientů s PN-MKP oproti PN-NK. (viz 6.3.5.1)

### CÍL 3.

Zkoumání profilu kognitivního deficitu a funkčních transmitterových charakteristik mozku u pacientů s idiopatickou poruchou v REM spánku (iRBD).

#### Hypotéza 3. (ad kapitola 6.3)

Existuje porucha deklarativní paměti u preklinických stadií parkinsonského syndromu i atypických parkinsonských syndromů, jako je iRBD. (viz 6.3.5.2)

## 5. Neuropsychologické vyšetření kognitivní poruchy u PN

Smyslem neuropsychologického vyšetření u PN je objektivní detekce kognitivních změn a neuropsychiatrických projevů (poruchy nálady, projevů depresivních, úzkostných i apatických), poruch chování (často v důsledku vysokých dávek L-Dopa, tzv. dopa-dysregulačního syndromu; DDS) a poruch vnímání (nejčastěji vizuálních iluzí, pseudohalucinací až halucinací) včetně psychotických projevů, které mohou nastat jako důsledek ireverzibilní progresy tohoto neurodegenerativního onemocnění mozku (Emre et al., 2007; Postuma et al., 2015). Z kognitivních změn je cílem zařazení těchto projevů do klasifikačního systému v rámci spektra kognitivních poruch u PN (od normální kognitivní úrovně až po syndrom demence v důsledku PN, srov. 5.2–5.6) (Dubois et al., 2007; Goldman et al., 2018; Litvan et al., 2012; Postuma et al., 2015), v neposlední řadě jejich odlišení od jiných, nejčastěji kognitivních či afektivních změn v důsledku jiných neurologických či psychiatrických onemocnění (tj. diferenciální diagnostika). Posléze se snažíme ukázat přínos neuropsychologického vyšetření v kontextu jiných lékařských vyšetření (nejčastěji neurologického a radiologického vyšetření mozku) pacientů s PN (Růžička, 2006a).

Průkaz kognitivní poruchy u PN má minimálně dvojí smysl klinický: Na straně pacienta se jedná o získání času pro efektivní rozhodování o svém dalším životě (z hlediska progresy onemocnění) či o prohloubení náhledu na tyto změny (pokud toho pacient je schopen). Z hlediska pečovatele je cílem efektivní rozhodnutí ohledně léčebných, sociálních či ekonomických opatření, např. pokud by pacient s PN již nebyl soběstačný. Dalším cílem je edukativní význam z hlediska lepšího chápání těchto změn rodinou, tj. příspěvek k zachování kvality života (QoL) pacienta s PN (Aarsland et al., 2007; Aarsland et al., 1999; Pirogovsky et al., 2014b; Rahman et al., 2008; Schrag et al., 2000a; Schrag et al., 2000b; Vossius et al., 2011).

Z hlediska lékaře jde o provázání popisu těchto změn s jinými lékařskými vyšetřeními či léčebnými postupy, jako zobrazovací vyšetření (nejčastěji strukturální MR mozku), neurologické vyšetření, efekt DBS na non-motorické projevy PN, efekt farmak (např. inhibitorů acetylcholinesterázy; AchE) na kognitivní funkce či rozhodnutí o jejich nasazení, popřípadě o objektivizaci anamnestického vyšetření od pacienta či pečovatele ve vztahu ke kognitivnímu výkonu (Emre et al., 2004). Pro lékaře je patrně nejvýznamnější prognóza vývoje kognitivního stavu. Některé jednotky v rámci spektra kognitivní poruchy u PN, např. PN-MKP, se chápou jako stadium tzv. pre-demence, tj. zvyšují významně riziko rozvoje

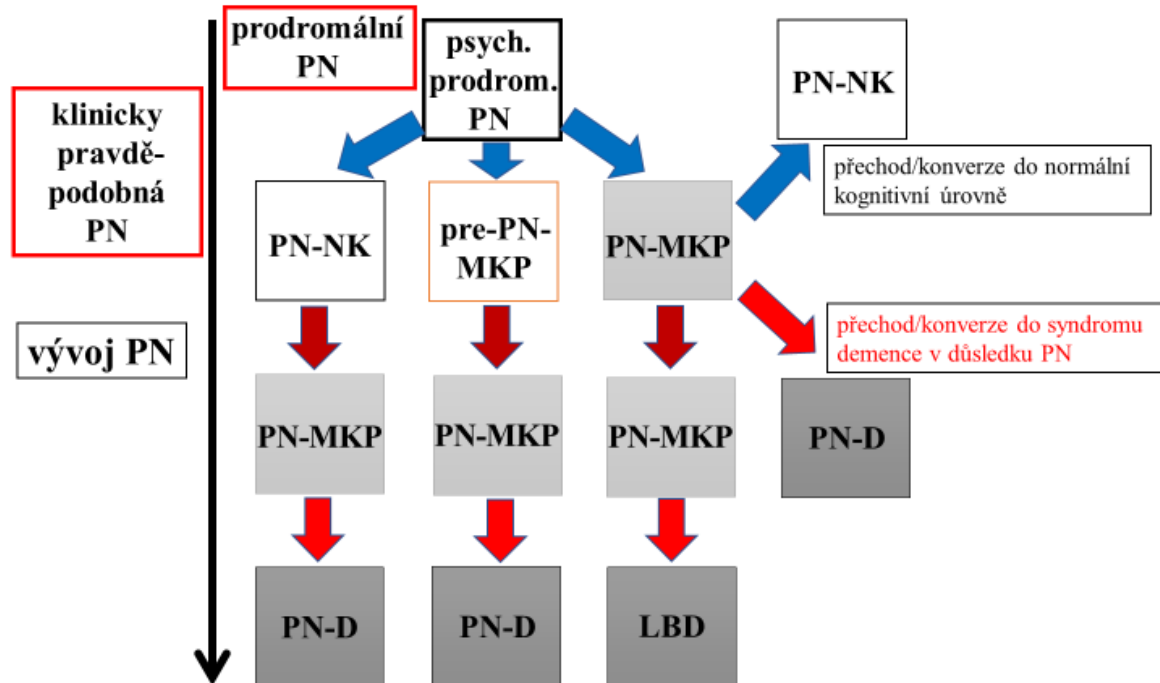
syndromu demence v důsledku PN v budoucnu. Tato zjištění mohou pro lékaře indikovat zahájení či změnu léčby, dále jsou informací o progresi non-motorických projevů PN (srov. 5.4) (Dubois et al., 2007; Goldman et al., 2018; Hoogland et al., 2017; Postuma et al., 2015).

Neuropsychologické vyšetření kognitivní poruchy u PN prošlo v posledních letech mezinárodní standardizací, kdy byla vyvinuta Mezinárodní společností pro Parkinsonovu nemoc a poruchy hybnosti (International Parkinson and Movement Disorder Society; IPMDS) klasifikace jednotek v rámci spektra kognitivní poruchy u PN (obr. 1) a navržena mezinárodní neuropsychologická baterie k jejich diagnostice (Litvan et al., 2011; Litvan et al., 2012).

V rámci spektra kognitivní poruchy u PN se tak rozlišuje v současné době: i) *PN s normální kognitivní úrovní*, ii) *(kognitivně) psychologicky prodromální PN* (tj. s počátkem kognitivních změn před počátkem motorických obtíží, tj. již před tzv. de novo PN pacienty), u níž nelze přesně říci, v jakém poměru je k neurologické diagnóze prodromální PN (srov. obr. 1; Berg et al., 2015), iii) *PN-MKP* (mírná kognitivní porucha v důsledku PN) a iv) *PN-D* (syndrom demence v důsledku PN; obr. 1), které významně korelují s rozvojem nigrostriatální degenerace a tvorbou Lewyho tělísek v podkorových a posléze v korových predilekčních oblastech mozku (Braak & Del Tredici, 2017; Goldman et al., 2018). Neuropatologicky nelze rozlišit PN-D od LBD, a proto uvádíme v obr. 1 i možnost rozvoje PN do LBD, popřípadě kontinua PN-D–LBD (McKeith et al., 2017; Rektorová, 2009). Smyslem této klasifikace je provázat jednotlivá stadia rozvoje kognitivní poruchy s budoucími biomarkery PN (srov. 5.3) a přesněji zachytit rozvoj této podmnožiny non-motorických projevů onemocnění. V dalších kapitolách (srov. 5.1) tedy budeme analyzovat patofyziologický model PN a jeho vztah k těmto jednotlivým stadiím kognitivního spektra PN.

Obr. 1

Potenciální trajektorie vývoje kognitivních změn v rámci spektra kognitivní poruchy u PN v čase (nejnovější klasifikace jednotek kognitivní poruchy u PN; Berg et al., 2015; Goldman et al., 2018; Postuma et al., 2015)



*Legenda.* klinicky pravděpodobná PN (dle kritérií Postuma et al., 2015); LBD = demence s Lewyho tělísky (dle McKeith et al., 2017); PN-D = Parkinsonova nemoc se syndromem demence; PN-MKP = Parkinsonova nemoc s mírnou kognitivní poruchou; PN-NK = Parkinsonova nemoc a normální kognitivní úroveň; pre-PN-MKP = Parkinsonova nemoc v progresi k mírné kognitivní poruše; prodromální PN (dle kritérií Berg et al., 2015); psych. prodrom. PN = psychologicky prodromální PN před započítáním motorických projevů, červená šipka = vysoká míra nesoběstačnosti pacienta a nízká QoL s vysokými nároky na lékařskou péči; karmínová šipka = vysoké riziko rozvoje nesoběstačnosti pacienta a pokles QoL s vysokými nároky na lékařskou péči; modrá šipka = potenciálně normální QoL za předpokladu efektivní léčby motorických projevů; odstíny šedé = míra kognitivního deficitu; červený kastlík = zatím neurčitý poměr ke klasifikaci spektra kognitivní poruchy u PN (diagnostické jednotky v rámci neurologické diferenciální diagnostiky PN dle kritérií Berg et al., 2015 a Postuma et al., 2015).

## 5.1 Patofyziologický model PN

Předkládaná koncepce vychází z kognitivní neurovědy a biologické psychologie (Bear et al., 2006; Kandel et al., 2012), podle níž neexistují žádná „samostatná“ či „ryze psychologická“ témata v psychologii PN, a není proto možné empiricky zkoumat jakékoliv psychické poruchy, aniž bychom brali jako východisko našich úvah patofyziologický model

onemocnění. Jedná se o návrat ke kořenům psychologie, totiž k fyziologické psychologii v pojetí W. Wundta, který při vysvětlování podstaty psychické činnosti vycházel z fyziologie CNS a psychofyziky (Wundt, 1874). Tato doktrína má svůj počátek v biologii, kdy si dnes nelze představit logickou provázanost procesů v mozku jinak, než že genom definuje transkriptom, transkriptom definuje proteom a proteom definuje metabolom (Ciechanover, 2015). To, co v této Ciechanoverově úvaze chybí, je že metabolom definuje per analogiam i „psychonom“ (terminus technicus autora disertace), jehož popis a model by měla u neurodegenerací předložit právě experimentální neuropsychologie (na animálních, klinických i zdravých modelech psychiky). Psychonom je posléze behaviorální metrikou neurodegenerativního či transmitterového onemocnění, kdy základy pro takové pojetí byly vytvořeny v neurovědách v rámci studií o funkční konektivitě mozku a v teorii tzv. nexopatií (srov. 5.10.1) (Warren et al., 2013).

Kognitivní poruchu u PN tak nelze konzistentně vysvětlit, aniž bychom stručně prezentovali patofyziologický model PN, a z něho z neurovědní perspektivy vyvozovali heterogenitu postižení nervových sítí, posléze i kognitivní poruchy u PN (Gratwicke et al., 2015; Monchi et al., 2016).

### **5.1.1 Klasický patofyziologický model postižení hybnosti u PN**

Jádra BG vytváří dále do mozku okruh propojených center a drah (obr. 2), který lze anatomicky a fyziologicky rozdělit na motorický (obr. 3), okulomotorický, asociativní a limbický okruh (obr. 4). Podílí se na modulaci hybnosti (motorické funkce), učení, plánování činnosti, pracovní paměti a emocí (tzv. non-motorické funkce) (Hikosaka et al., 2002; Seger, 2006). Představy o normální funkci (obr. 2A) a patofyziologických souvislostech funkce BG dnes čerpáme z tzv. Alexandrova modelu a lezionálních studií BG (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, et al., 1986; Bhatia & Marsden, 1994; Růžička, 2006b).

Úkolem motorického okruhu BG je výběr vhodných a inhibice nevhodných pohybových vzorců. Klíčovou strukturou pro naplánování pohybu a jeho iniciaci je doplňková motorická oblast (SMA). Premotorická kůra frontálního laloku kontroluje stoj a držení těla. BG kontrolují a modulují tyto okruhy pomocí systému zpětnovazebných smyček (tzv. Alexandrových smyček) tak, aby výkonové korové i spinální oblasti disponovaly optimální úrovní aktivace pro volní pohyby (Hallett, 1993; Růžička, 2006b). Přímá dráha selektuje tyto synergie, zatímco nepřímá dráha je má za úkol inhibovat (obr. 2B). Dráha k thalamu je



specifická pro pohyby, zatímco dráha k pedunkulopontinnímu jádru (PPN) zodpovídá za držení těla a reflexy. Na základě lezionálního modelu BG lze predikovat poruchy hybnosti (tab. 1.): hyperaktivace nepřímé dráhy zvyšuje aktivitu vnitřního pallida (GPi) a inhibuje aktivitu thalamu, což vede k obtížím v iniciaci pohybu (obr. 2B a 2C). V důsledku vlivu na PPN dojde ke zvýšení reflexní aktivity a vzniku tzv. svalové rigidity. Hypoaktivace nepřímé dráhy sníží aktivitu GPi, desinhibuje aktivitu thalamu a vede k mimovolným pohybům. Hyperaktivace přímé dráhy vede k nadměrným volným pohybům. Hypoaktivace přímé dráhy vede k obtížné a pomalé iniciaci volných pohybů (Hallett, 1993; Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Přímou a nepřímou dráhu doplňuje hyperpřímá dráha, kterou tvoří motorický kortex, SMA, dorzální a ventrální premotorický kortex, přední cingulátový kortex (ACC) a dorzolaterální prefrontální kortex (Jahanshahi et al., 2015). Úloha hyperpřímé dráhy spočívá v silné schopnosti excitace kortikálních motorických oblastí směrem k subthalamickému jádru (STN) a poté ke GPi, kdy obejde striatum, a je schopna za kratší dobu docílit obdobného efektu jako striatum, a tím modulovat kontrolu volných pohybů. Při iniciaci volního pohybu kortikálními mechanismy jde signál skrz kortiko-subthalamo-pallidální „hyperpřímou“ dráhu a inhibuje rozsáhlé části thalamu a kortexu zodpovědné za selekci motorického programu a potlačení ostatních programů (tato dráha hraje významnou roli v modulačním efektu STN DBS). Další signál putuje kortiko-striato-pallidální „přímou“ dráhou s desinhibičním vlivem a startuje zvolený motorický program. V konečném sledu pochodů kortiko-striato-GPe-STN-GPi „nepřímá“ dráha silně inhibuje ostatní motorické programy (srov. obr. 2D) (Jahanshahi et al., 2015; Nambu et al., 2002).

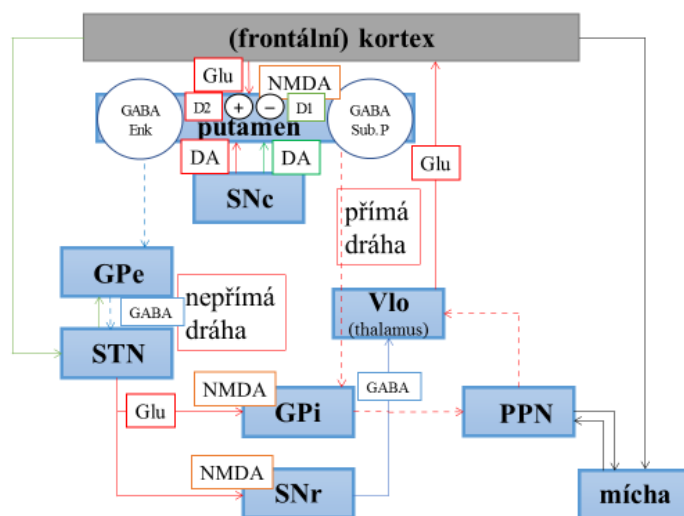
Typickým příkladem rozvratu fungování okruhu BG je PN (tab. 1., porucha aktivace drah 1. a 4.). V tomto případě je spouštěčem apoptóza dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta (SNpc; v terminálním stadiu až 70 %), která vede k významnému poklesu úrovně hladiny dopaminu v BG, kdy při poklesu této hladiny pod cca 60 % v okruhu BG, nejvíce v kontralaterálním striatu vzhledem k lateralitě motorického postižení (Hornykiewicz, 2008), dochází k progresivní ztrátě dopaminergní striatální inervace. Dopaminergní systém ale inervuje i některé části limbického systému (amygdala, septum) a asociačních korových oblastí (cingulátový, perirhinální a prefrontální kortex) (Bjorklund & Dunnett, 2007). Progresivní ztráta dopaminergních neuronů (primárně ztráta v nigrostriatálním systému, protože mesokortikální dopaminergní systém je v časných fázích PN relativně zchovalý) následně vede k tzv. dysexekutivnímu syndromu, poruchám učení a nálady u PN (Lees & Smith, 1983; Marklund et al., 2009; Sawamoto et al., 2008). Snížení pod kritickou úroveň dopaminu ve výše uvedených korových oblastech, ale i ztráta buněk v dalších jádrech, jako jsou nucleus raphe (produkce serotoninu) a locus coeruleus (LC;

produkce noradrenalinu) jsou podkladem dalších non-motorických projevů u PN (afektivních a psychiatrických; srov. 5.2) (Aarsland et al., 2014; Hoogendijk et al., 1995; Moore et al., 2008). Vlivem podání L-Dopa dojde k modulaci striatopallidální dráhy, obnoví se činnost BG, volní hybnost a sníží se svalová hypertonie vedoucí k rigiditě. U pokročilé PN však dochází k hypersenzitivitě a snížení počtu D2 receptorů, reakce na dopaminergní podnět je odlišná: dopaminergní podnět tlumí nepřímou dráhu, klesne aktivita GPi. Důsledkem je hyperstimulace thalamokortikální projekce, což se projeví choreatickými dyskinezami (obr. 2C). Při hyperstimulaci D1 receptorů stoupne aktivace přímé dráhy, utlumí se GPi, hyperaktivace thalamokortikální dráhy vede ke vzniku choreodystonických dyskinez (obr. 2C) (Hallett, 1993; Obeso et al., 2008; Rodriguez-Oroz et al., 2009; Růžička, 2006a).

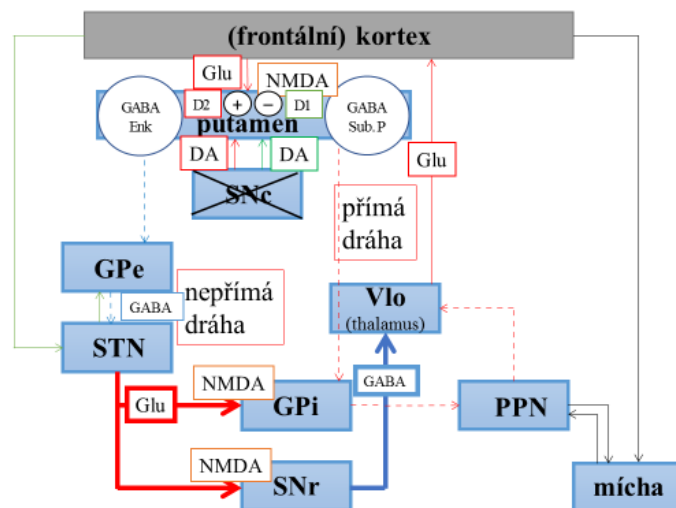
Obr. 2

*Klasický patofyziologický model poškození BG u PN: A) zdravý mozek; B) okruh BG u PN; C) okruh BG pod vlivem medikace; D) přímá, nepřímá a hyperpřímá dráha (upraveno dle Jahanshahi et al., 2015; Rodriguez-Oroz et al., 2009; Růžička, 2006b;)*

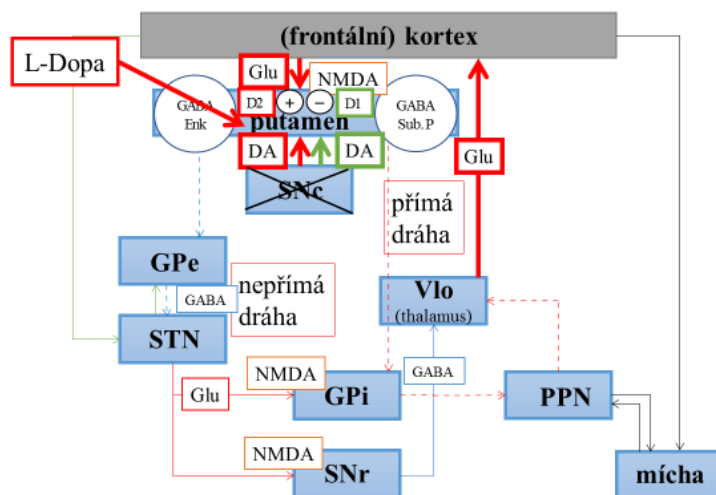
### A) Zdravý mozek

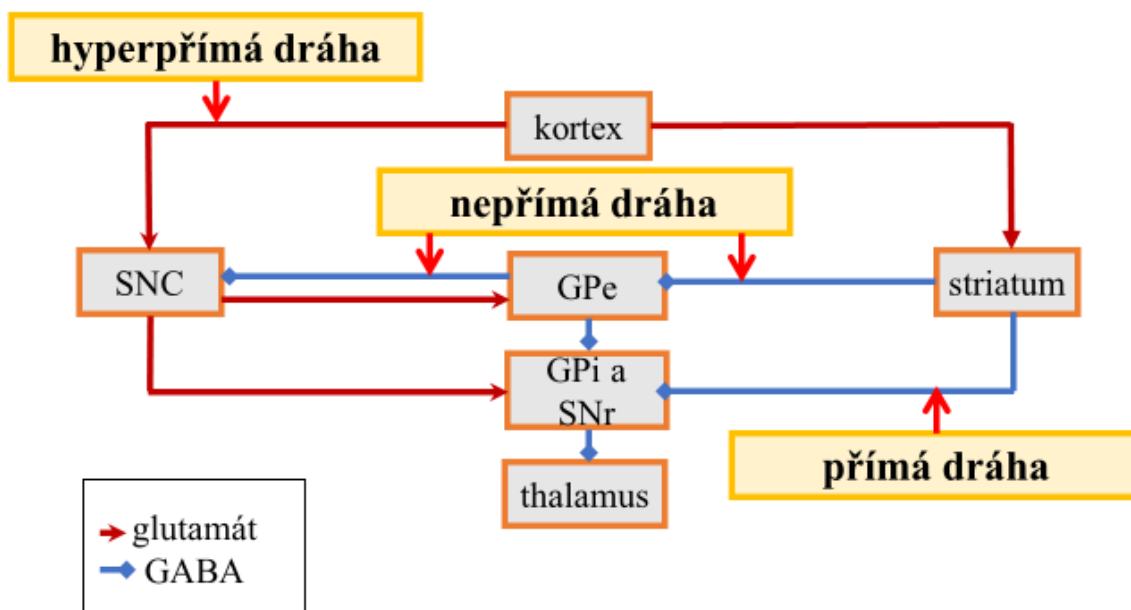


### B) Parkinsonova nemoc



### C) Dyskinese vyvolané léčbou





*Legenda.* DA = dopamin; D1 a D2 = dopaminergní receptory typu D1 a D2; Enk = enkefalin; GABA = kyselina gama-aminomáselná; Glu = kyselina glutamová; GPe = zevní palidum; GPi = vnitřní palidum; NMDA = N-metyl-D-aspartát receptor; PPN = pedinkulopontinní jádro; SNpc = substantia nigra, pars compacta; SNr = substantia nigra, pars reticulata; SNC = nucleus subthalamicus; Sub P = substance P; VLo = ventrální laterální jádro thalamu; červené i zelené spoje = excitační, modré spoje = inhibiční.

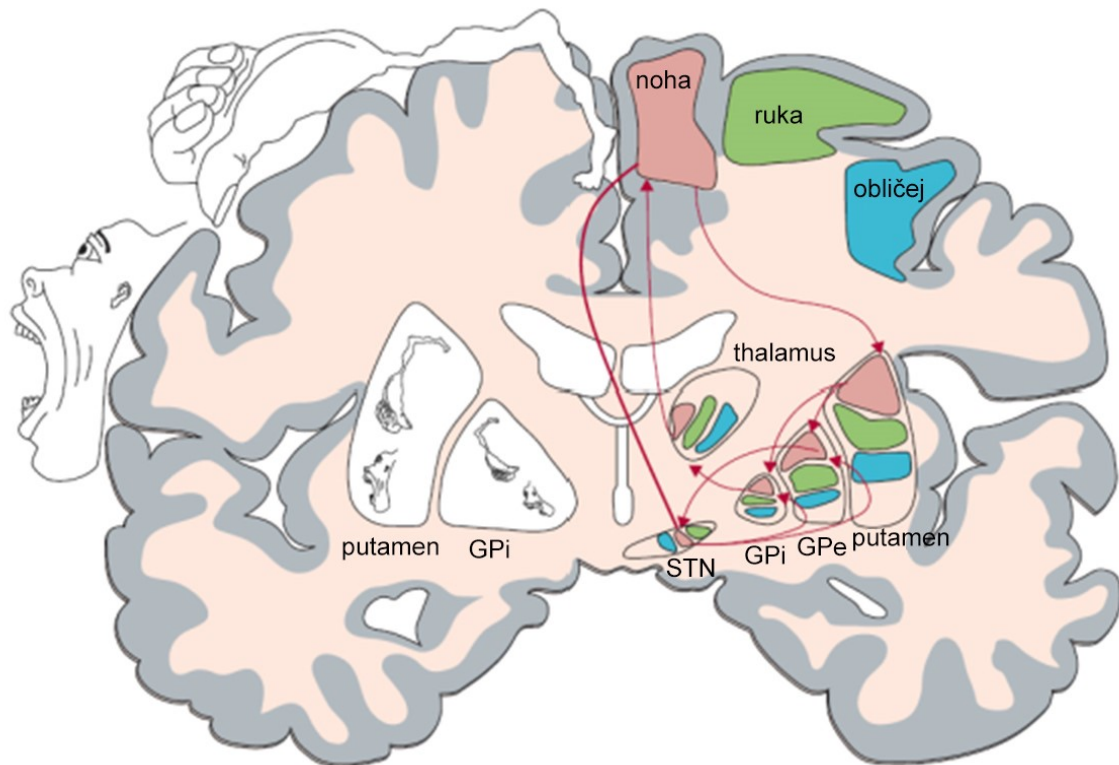
Tab. 1

*Motorické poruchy predikovatelné na základě lezionálního modelu BG (dle Hallett, 1993)*

Porucha procesů	Klinický důsledek
1. hyperaktivita nepřímé dráhy	bradykineze
2. hypoaktivita nepřímé dráhy	chorea, hemibalismus
3. hyperaktivita přímé dráhy	dystonie, atetóza
4. hypoaktivita přímé dráhy	bradykineze

Obr. 3

*Motorický okruh a jeho somatotopická organizace (upraveno dle Rodriguez-Oroz et al., 2009)*

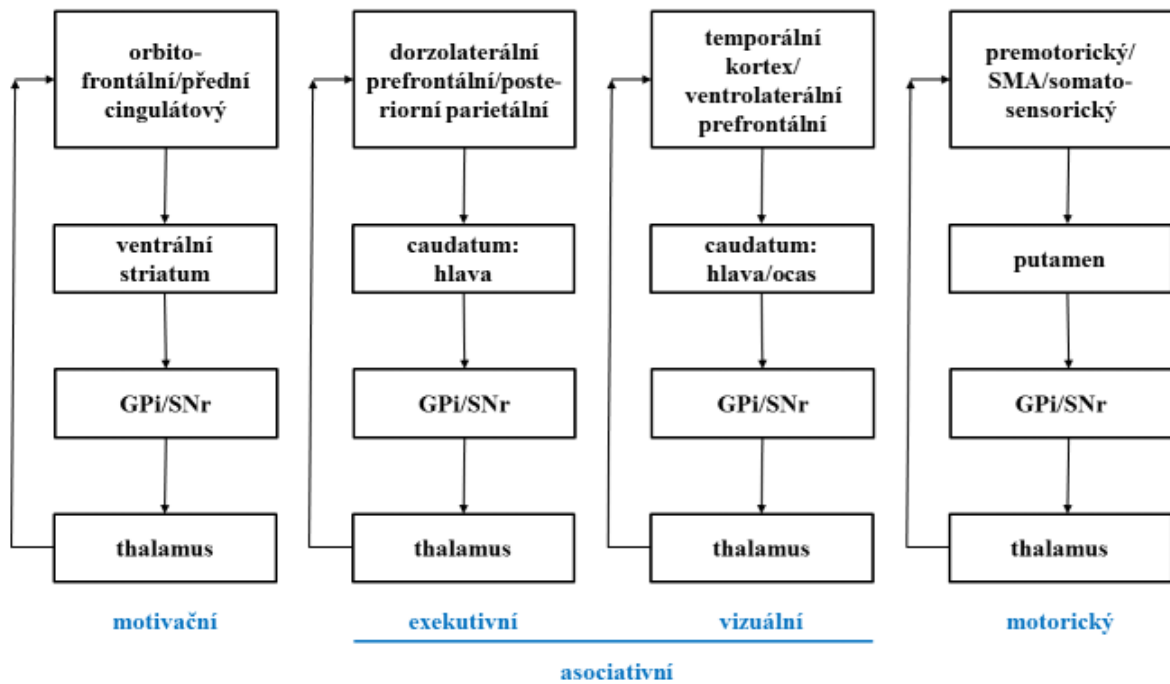


*Legenda.* Motorický okruh je organizován do Alexandrových smyček: červené šipky spojují centra zapojená do pohybu nohou; nalevo je neznačena somatotopická organizace striatopallidálních jader a subthalamického jádra, které zachovávají uspořádání motorického kortexu. GPi = globus pallidus internus; GPe = globus pallidus externus; STN = subthalamické jádro.

Obr. 4

*Organizace ganglio-thalamokortikálních okruhů (smyček): každý z okruhů zapojuje různé části kortexu, striata, pallida a thalamu (upraveno dle Alexander, DeLong & Strick, 1986)*

## Ganglio-thalamokortikální okruhy

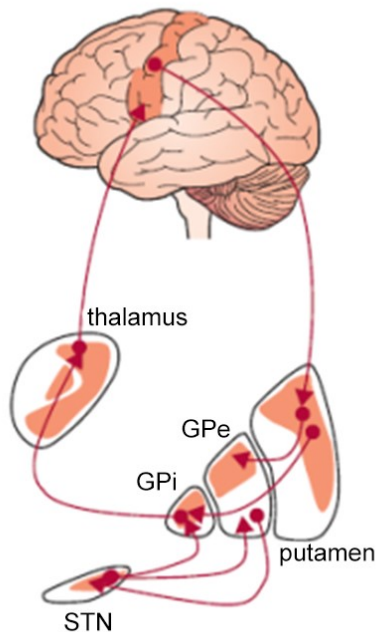


Legenda. GPi – globus pallidus internus; SNr – substantia nigra, pars reticulata.

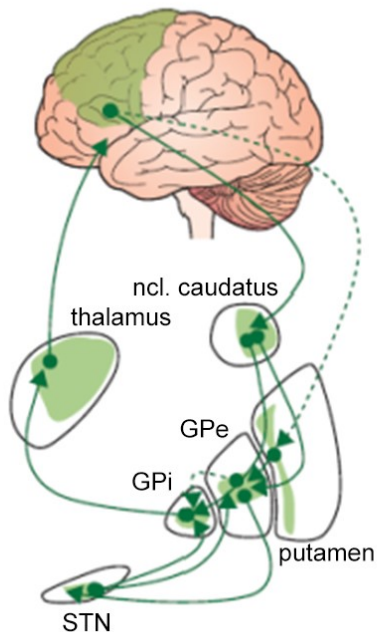
Obr. 5

Funkční organizace bazálních ganglií (dle Rodriguez-Oroz et al., 2009)

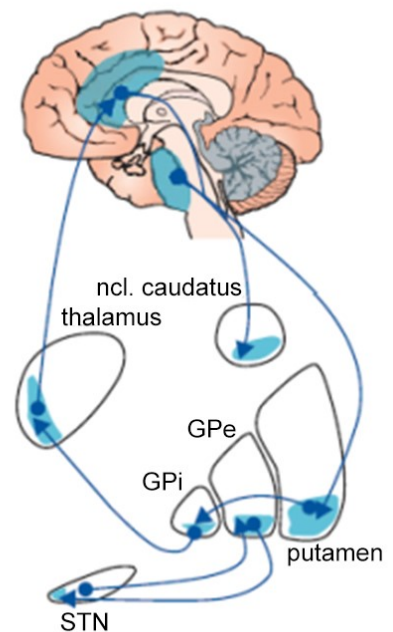
### A Motorický okruh



### B Asociativní okruh



### C Limbický okruh



*Legenda.* Bazální ganglia lze rozdělit zhruba na motorický okruh (A); asociativní okruh (B); a limbický okruh (C); červená (motorický kortex); zelená (prefrontální kortex); modrá (přední cingulátový kortex; ACC); GPi = globus pallidus internus; GPe = globus pallidus externus; STN = subthalamické jádro.

V předkládané práci budeme analyzovat primárně asociativní okruh tzv. Alexandrových smyček (obr. 4; asociativní okruhy; obr. 5B) podílející se u člověka primárně na regulaci psychiky a kognitivních funkcí, obzvláště pozornosti a exekutivních/řídících funkcí. V dalších analytických částech se zaměříme na fokální studie k tzv. hipokampo-striatální ose a její roli v učení a deklarativní paměti u PN (srov. 6.3.5.1), kdy vycházíme z předpokladů, že hipokampální formace a striatum jsou komunikující struktury při vytváření deklarativní i procedurální paměti (Pennartz et al., 2011).

## **5.2 Kognitivní porucha a její vztah k patofyziologickému modelu PN**

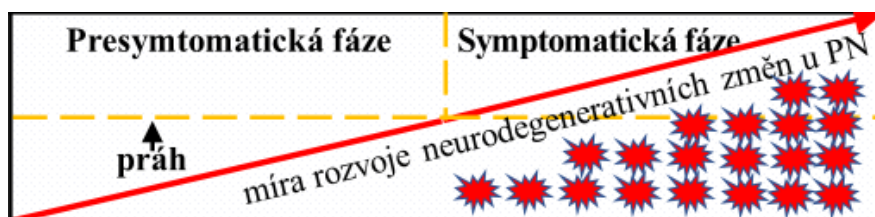
Z výše uvedeného klasického patofyziologického modelu u PN vyplývá (srov. 5.1), že progresse PN (zánikem neuronů primárně v nigrostriatální části, které se posléze rozšiřují do mesokortikální části dopaminergního systému) vede k pozvolnému poškození ganglio-thalamokortikálních okruhů ve vztahu k regulaci kognitivních funkcí u člověka, a to zejména tzv. asociativního okruhu: exekutivní a vizuální smyčky, ale i okruhu motivačního (obr. 4). Dle výchozí oblasti kůry ve vztahu k zapojení různých struktur BG tak lze rozlišit: A) dorzolaterální prefrontální, B) laterální orbitofrontální C) mediofrontální (přední cingulátový) a D) ventrolaterální prefrontální okruh (Růžička, 2006b). Poškození těchto rozsáhlých korových oblastí má za následek specifický typ kognitivní poruchy u PN, kterou ve zkratce můžeme charakterizovat jako pozvolný rozvoj tzv. fronto-striatálního typu kognitivního deficitu v kombinaci s následným deficitem v deklarativní paměti a zrakově-prostorových funkcích (podrobněji viz kap. 6) (Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007; Gratwicke et al., 2015; Halliday et al., 2014; Litvan et al., 2012; Postuma et al., 2015; Robbins & Cools, 2014).

Pro porozumění progresivnímu rozvoji těchto deficitů v čase je nutné stručně načrtnout Braakovu hypotézu patologických změn v mozku pacientů s PN (Braak & Del Tredici, 2017; Braak et al., 2002; Růžička, 2006a). V nejjednodušším dělení Braak rozlišuje presymptomatickou (pro rozvoj neurodegenerativních změn u PN před prahem, než dochází k jejich motorickému či non-motorickému projevu) a symptomatickou fázi (obr. 6), kdy některé symptomy začínají být patrné samotnému pacientovi či jeho okolí (nejčastěji to bývají

příznaky z klasické motorické tetrády: hypokineze až akineze, svalová rigidita, třes a porucha chůze).

Obr. 6

*Hrubé dělení rozvoje patologických změn v čase v mozku pacientů s PN (adaptováno dle Braak et al., 2002 a 2017)*



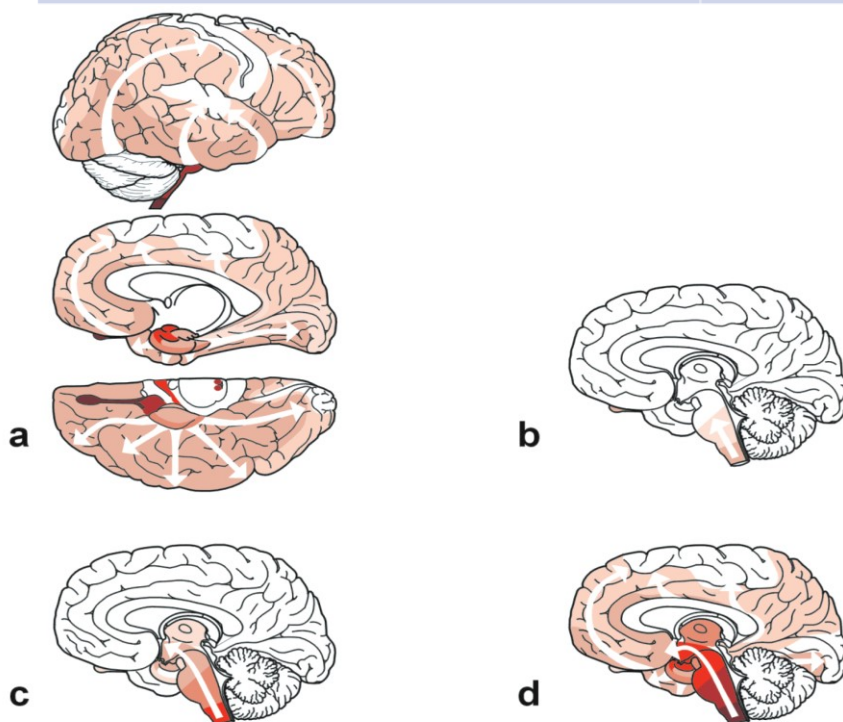
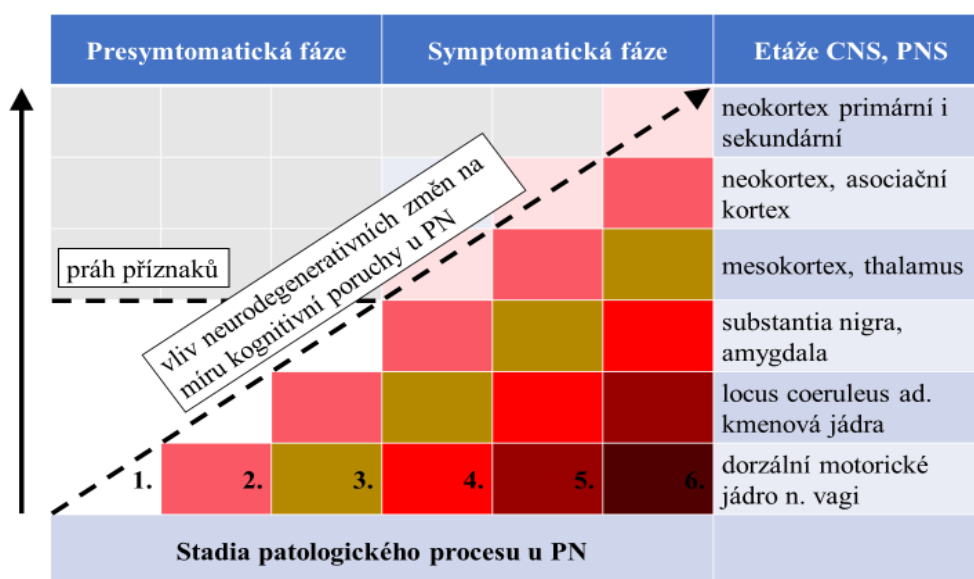
Dle Braaka et al. (2017) vzniká idiopatická PN v důsledku odchýlného metabolismu bílkoviny  $\alpha$ -synukleinu v mozku a označuje ji jako synukleinopatii, kdy specifická kombinace poškození neuronů různých typů PN odlišuje od jiných synukleinopatií (např. nemoci s Lewyho tělísky; DLB a mnohotné systémové atrofie; MSA) (Rektorova, 2009).

Nitrobuněčné inkluze obsahující synuklein (Lewyho neurity a tělíška) postupně zasahují predilekční oblasti mozku v šesti stádiích ve vzestupném pořadí – od prodloužené míchy až po neokortex (obr. 7). V počátečních stádiích (1. a 2.) je zasaženo dorzální motorické jádro n. vagus, bulbus olfactorius a příslušná část nucleus olfactorius anterior. LC a SNpc jsou postiženy od 3. stadia. Ve 4. stadiu proniká patologický proces dále do mesencefala a postihuje magnocelulární cholinergní jádra, zároveň je postižen i temporální mesokortex. Konečně v 5. a 6. stadiu je patologický proces plně vyjádřen a postihuje i primární a asociační oblasti neokortexu, patrně s kauzálním vlivem na rozvoj kognitivní poruchy u PN (Hely et al., 2008). PN se tedy představuje jako „plynule“ progresivní neurodegenerativní proces, postupně postihující řadu mozkových systémů. Motorické i non-motorické klinické projevy tohoto procesu (poruchy čichu, poruchy chování v REM spánku, kognitivní poruchy, autonomní dysfunkce ad.) tedy jsou podle Braaka projevy kontinuální progresy základního patologického procesu (Braak et al., 2002; Braak et al., 2004; Del Tredici & Braak, 2016; Rektorova, 2009; Růžička, 2006a).



Obr. 7

Braakova hypotéza patologického rozvoje idiopatické PN (adaptováno dle Braaka et al., 2002)



*Legenda.* CNS = centrální nervová soustava; PNS = periferní nervová soustava. Schematické diagramy mozku a–d znázorňují progresivní vzestup patologických změn (synukleinopatie), jež jsou podkladem idiopatické PN. b) během presymptomatické fáze 1. a 2. jsou změny omezeny na medulla oblongata a bulbus olfactorius; c) ve stadiu 3. a 4. zasahují změny SNpc, střední mozek a substantia innominata (ve stadiu 3. nejdříve malé změny, ve stadiu 4. významné), kdy dochází k překročení klinického prahu (threshold) a PN se převrací do své symptomatické fáze; d) finální stadia 5. a 6. se manifestují lézemi mozkového neokortexu (k somatomotorické dysfunkci přibývají kognitivní a psychiatrické poruchy).

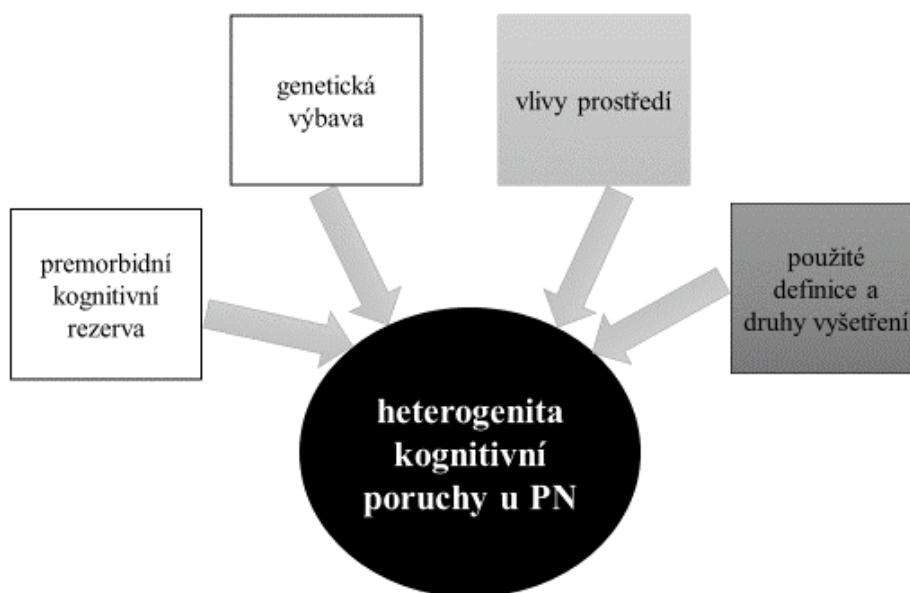
V následujících kapitolách (5.3–5.6) kriticky analyzujeme nové nosologické a diferenciálnědiagnostické schéma kognitivní poruchy u PN, jehož podkladem je patofyziologický model PN. V poslední kapitole se pokusíme o syntézu důkazů z roviny patofyziologické, funkčně konektivistické a kognitivní (kap. 6), abychom tímto úvodem vytvořili konzistentní přemostění k jednotlivým empirickým studiím.

### 5.3 Preklinická stadia mírné kognitivní poruchy u PN

Molekulární a buněčné neuropatologické změny začínají v mozku pacientů s PN cca dekádu před klinickými projevy onemocnění (Delenclos et al., 2016; Miller & O'Callaghan, 2015). V současné době se zrodil návrh, podobný trendu výzkumu u Alzheimerovy nemoci (AN), kdy by bylo možné po inkorporaci vyšetření PN pomocí tzv. biomarkerů lépe postihnout heterogenitu projevů PN včetně kognitivní poruchy již před symptomatickým nástupem PN (obr. 8; heterogenita kognitivní poruchy u PN je rozvedena v kap. 6.1–6.4). Otevřela by se tak cesta k diagnostice kognitivních změn v tzv. psychologicky prodromální a premotorické fázi PN (srov. obr. 1) (Goldman et al., 2018; Jack et al., 2018; Jack et al., 2016; Monchi et al., 2016).

Obr. 8

*Zdroje heterogenity kognitivní poruchy u PN (adaptováno dle Litvan et al., 2018)*

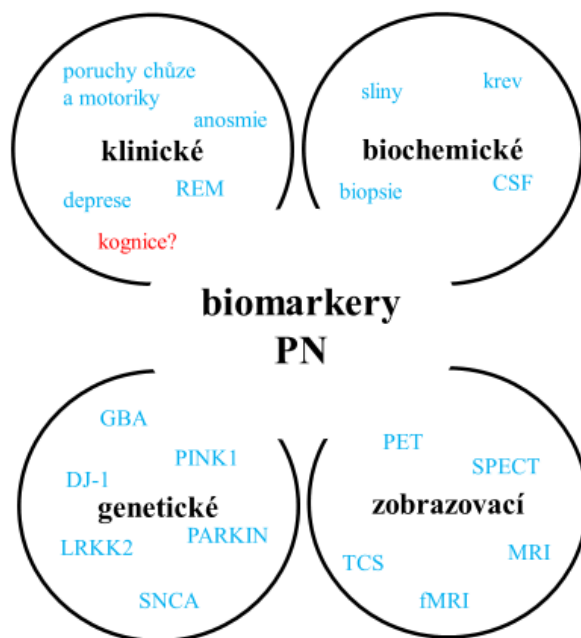


*Legenda.* Externí vlivy: prostředí a druhy vyšetření; interní vlivy: genetická výbava a premorbidní mozková a kognitivní rezerva.

Nedořešenou otázkou ve výzkumu PN je definice biomarkeru pro diagnostiku PN: „The Biomarkers Definitions Working Group“ navrhuje vymezení tohoto pojmu jako „charakteristiky, již lze objektivně měřit a hodnotit jako indikátor normálních biologických i patologických procesů a farmakologických odpovědí na terapeutickou intervenci.“ (Biomarkers and surrogate endpoints, 2001). V současné době však neexistuje dostupný biomarker, který by byl schopen jistě predikovat nástup PN a představoval by tak optimální diagnostický test (Delenclos et al., 2016; Miller & O'Callaghan, 2015; Perlmutter & Norris, 2014). Nicméně existuje řada potenciálních kandidátů, kteří by nejspíše v kombinaci s jinými měřítky mohli v budoucnu plnit funkci diagnostického testu (obr. 9). Biomarkery pro PN lze rozdělit do několika skupin dle vztahu k rozvoji patologických změn v mozku pacientů s PN: (i) přítomnost a míra proteinopatie (tj. abnormální agregáty proteinů v mozku, tj. patologicky konformovaného alfa-synukleinu, který se však vyskytuje i mimo mozek v periferních a vegetativních nervech v kůži i v slinných žlázách a v tlustém střevě); (ii) míra neurodegenerace (ztráta neuronů a axonální degenerace (míra poškození GM i WM)); (iii) neurotransmiterová dysfunkce (především dopaminergního, ale i cholinergního, noradrenergního a dalších neurotransmiterových systémů); (iv) změny ve funkční konektivité (dle funkčních zobrazovacích metod jako fMRI, PET či DAT-SPECT) (Kalia, 2018; Monchi et al., 2016); (v) zpomalení některých vln v elektroencefalografickém záznamu (EEG; srov. 6.1.5.3 (Caviness et al., 2007; Neufeld et al., 1994; Soikkeli et al., 1991)); (vi) přibližně 5–10 % pacientů s PN trpí monogenní formou PN, kdy nemoc spouští autozomálně dominantní mutace v genu pro  $\alpha$ -synuklein (SNCA), dále mutace v genech LRRK2 a VPS35 a autozomálně recesivní mutace v PINK1, DJ-1, a v genu pro Parkin, které PN způsobují s vysokou penetrancí (pro přehled genů způsobujících PN i polymorfismů srov. Poewe et al., 2017; dále Guella et al., 2016 a Lill, 2016).

Obr. 9

*Potenciální kandidáti na biomarkery PN z neurovědního (modře) a z neuropsychologického pohledu (červeně) (adaptováno dle Delenclos et al., 2016)*



*Legenda.* CSF = mozkomíšní mok; MRI = magnetická rezonance; fMRI = funkční magnetická rezonance; PET = pozitronová emisní tomografie; SPECT = jednofotonová emisní výpočetní tomografie; REM = rychlé pohyby očí (fáze spánku); TCS = transkraniální sonografie; genetické mutace GBA (glucocerebrosidase), PINK1 (PTEN-induced kinase 1), DJ-1 (protein deglycase DJ-1), LRKK2 (leucine-rich repeat kinase 2), PARKIN, SNCA (synuclein alpha) ad. jsou přítomné u 2–3 % případů PN a jsou klinicky nerozeznatelné od idiopatické PN.

Neuropsychologický pohled: je nerealistické se domnívat, že vzhledem ke genetické a patofyziologické komplexnosti vzniku PN dojde k objevu jediného neuropsychologického biomarkery 100% specifického pro diagnózu PN. Nejspíše se bude jednat o skupinu různě specifických biomarkerů poskytujících nejvyšší kombinovanou míru specifity. Že by mohl existovat i neuropsychologický „kognitivní biomarker“ (obr. 9), není vyloučené z následujících důvodů: i u de novo pacientů s PN existují pacienti s PN-MKP (cca 30–40 %) (Broeders et al., 2013; Lawson et al., 2017; Williams-Gray et al., 2007; Yarnall et al., 2014), nutno podotknout, že někteří (cca 20 %) konvertují do normální kognitivní úrovně (srov. obr. 1) (Pedersen et al., 2013; Santangelo et al., 2015). PN-MKP se dnes dle epidemiologických studií chápe jako základní rizikový faktor pro rozvoj PN-D, protože většina pacientů se kognitivně progresivním způsobem horší (Hoogland et al., 2017; Pedersen et al., 2017; Williams-Gray et

al., 2009). Non-motorické projevy (obzvláště kognitivní porucha a anosmie) jsou tedy jistě součástí již psychologicky prodromálního stadia PN (na tomto místě rozlišuji mezi *psychologicky* prodromálním stadiem PN a prodromální PN dle současných kritérií; Berg et al., 2015) a lze na nich potenciálně založit diferenciální diagnostiku.

Na druhou stranu se k tomuto hledání potenciálního „kognitivního biomarkeru“ pro diagnózu psychologicky prodromální PN váže několik kritických bodů: zaprvé, stanovení premorbidní kognitivní úrovně není diagnosticky velmi spolehlivé pro řadu faktorů: kvalita vzdělání, individuální variabilita schopností, kvalita normativních dat – všechny tyto faktory mohou ztížit identifikaci kognitivní poruchy v psychologicky prodromální fázi PN, protože půjde pouze o nízké odchylky od průměru zdravých osob vzhledem k rané fázi patofyziologického rozvoje PN a přesné stanovení premorbidní kognitivní úrovně bude v této diagnostice hrát významnou roli (Stern, 2009). Zadruhé, zatím neexistuje vysoce specifické kognitivní měřítko nejen kognitivní poruchy u psychologicky prodromální PN, ale dokonce ani u PN-MKP (Bezdicek et al., 2017a; Bezdicek et al., 2017d; Litvan et al., 2012; Marras et al., 2013). Zatřetí, tento kognitivní biomarker by měl být integrální součástí biomarkerů zobrazovacích, klinických, biochemických i genetických a měl by s nimi kovariovat, např. výzkum COMT (katechol-O-methyltransferázy) val 158 met genotypu u PN, kdy pacienti s genotypem (met/met) nebyli schopni utvářet strategii v alokaci pozornosti a tento výkon se asocioval s hypoaktivací fronto-parietální pozornostní sítě ve fMRI (Williams-Gray et al., 2008). Hledání kognitivního biomarkeru je důležité zejména ve spojitosti s hodnocením efektivity neuroprotektivní terapie prodromální PN zpomalující klinický nástup onemocnění a dále pro zhodnocení míry rizika progresu do klinické fáze PN (Goldman et al., 2018). Naše práce týkající se specifity měřítek neuropsychologické baterie pro PN-MKP identifikovala několik vysoce specifických měřítek pro její detekci (Bezdicek et al., 2017d).

#### **5.4 Mírná kognitivní porucha a PN**

Detailním popisem diagnostického algoritmu i metodami vyšetření PN-MKP jsem se detailně zabýval ve své disertační práci a v jiných studiích (Bezdíček, 2014a a 2017d). Omezím se proto pouze na nejnovější pokroky v českém kontextu. Mírná kognitivní porucha (MKP) je diferenciálnědiagnostický a nosologický koncept pro klasifikaci kognitivní poruchy, který původně pochází z výzkumu AN (Petersen et al., 2001; Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004). Tento koncept označuje kognitivně-behaviorální syndrom, který by měl být

přechodovou fází mezi syndromem demence a normálním stárnutím, jehož historie, definice i klasifikační algoritmus byl popsán detailně pro AN i v českém prostředí a je v mírně pozměněné podobě akceptován i základními nosologickými systémy pro klasifikaci nemocí (Nikolai et al., 2012; Tay et al., 2015; World Health, 1992). Původní kritéria byla: subjektivní kognitivní stížnosti (SCC); bez postižení (instrumentálních) aktivit denního života (IADL), ideálně doložené pečovatelem; evidence o kognitivní poruše vzhledem k věku (bylo možné je založit na klinickém odhadu, ale preferuje se standardní neuropsychologické vyšetření) (Bondi & Smith, 2014; Nikolai et al., 2012; Petersen, 2004). S objevem biomarkerů specifických pro AN začalo být možné diagnostikovat AN v prodromální fázi na základě tří binárních kategorií: zaprvé, přítomnosti beta-amyloidu (dle amyloidového PET nebo CSF A $\beta$ 42); zadruhé, dle hodnoty tau (fosforylované tau v CSF nebo tau PET); a biomarkeru míry neurodegenerace ([18F]-fluorodeoxyglucose–PET, strukturální MRI nebo CSF celkové tau – každý biomarker je binárně hodnocen jako negativní nebo pozitivní) (Jack et al., 2018; Jack et al., 2016). To vedlo k reformulaci diagnostických kritérií pro syndrom demence, MKP, preklinická stadia AN, ale i SCD v důsledku AN, a dále povede k jejich zpřesňování, pokud nebude amyloidová hypotéza vyvrácena (Albert et al., 2011; Jessen et al., 2014; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011).

Tento vývoj ve výzkumu AN předznamenal i vývoj ve výzkumu MKP v důsledku PN, kdy PN-MKP se chápe jako hlavní prognostický faktor rozvoje PN-D. Dále došlo k formulaci a validaci mezinárodních IPMDS kritérií pro PN-MKP (Geurtsen et al., 2014; Hoogland et al., 2017; Litvan et al., 2011; Litvan et al., 2012). Tato kritéria byla adaptována i v českém prostředí (tab. 2) (Bezdíček et al., 2014a). Operacionalizaci kritérií reprezentuje mezinárodní neuropsychologická baterie pro diagnostiku PN-MKP, která byla hojně psychometricky zkoumána v zahraničí, ale i adaptována do českého prostředí na úrovni I (screeningové), ale i na úrovni II (komplexní neuropsychologické vyšetření) (Bezdíček, et al., 2014a; Bezdíček et al., 2017a; Goldman et al., 2013; Goldman et al., 2015; Marras et al., 2013). Byl zhodnocen přínos této baterie pro klinické podtypy PN-MKP a jejich vztahu ke klinickým proměnným PN, kdy se jako nejfrekventovanější typ PN-MKP ukázalo být multidoménové, především non-amnestické PN-MKP (obr. 1 a 10) (Goldman et al., 2012; Kalbe et al., 2016; Stefanova et al., 2015). Dále byly přesně popsány longitudinální trajektorie vývoje PN-MKP a jejich riziko pro přechod do PN-D, ale i počet případů konverze do PN-NK (Broeders et al., 2013a; Broeders et al., 2013b; Pedersen et al., 2013, 2017; Santangelo et al., 2015; Williams-Gray et al., 2013; Yarnall et al., 2014). V budoucnu nejspíše tento přístup vyústí (obdobně jako u AN) do klasifikačních studií asociací biomarkerů PN s jinými klinickými proměnnými PN,

v našem oboru do studií vazby mezi biomarkery PN a PN-MKP (ale i pre-PN-MKP), kdy tento výzkum (zejména u CSF  $\beta$ -amyloidu<sub>1-42</sub> jako potenciálního biomarkeru PN) je již v plném běhu (Andersen et al., 2017; Atik et al., 2016; Constantinescu & Mondello, 2012; Goldman et al., 2018; Mollenhauer et al., 2011; Shi et al., 2011; Shi et al., 2014; Schrag et al., 2017).

Tab. 2

*Diagnostická kritéria pro PN-MKP dle IPMDS mezinárodních kritérií na úrovni I a II (adaptováno dle Litvan et al., 2012 a Bezdiček et al., 2014a)*

## **Kritéria pro diagnózu PN-MKP**

### **I. Kritéria pro zařazení**

- Diagnóza PN založená na UK PD Brain Bank Criteria.
- Postupný úpadek kognitivní výkonnosti v rámci zavedené diagnózy PN, který uvádí buď pacient, anebo pečovatel, anebo je pozoruje klinik.
- Kognitivní deficity lze prokázat buď testovým neuropsychologickým vyšetřením, nebo globální škálou kognitivní výkonnosti (specifikované v sekci III Litvan et al., 2012).
- Kognitivní deficity nejsou takové, aby významně omezovaly funkční nezávislost, i když jemné obtíže v komplexních úlohách lze pozorovat.

### **II. Kritéria pro vyřazení**

- Diagnóza Parkinsonovy nemoci a syndromu demence (PN-D), která je založená na kritériích MDS Task Force (Emre et al., 2007; Dubois et al., 2007).
- Jiné primární vysvětlení pro kognitivní deficit (e.g. delirium, CMP, depresivní porucha, metabolická nerovnováha, efekt medikace, kraniotrauma ad.).
- Jiné komorbidity asociované s PN (e.g. motorické postižení, úzkostné a depresivní stavy, nadměrná denní spavost nebo psychóza), které dle názoru klinika významně ovlivňují výsledky psychologického testování.

### **III. Specifická kritéria pro PN-MKP (úroveň I a II)**

#### **A. Úroveň I (screening; orientační vyšetření)**

- Kognitivní deficit na škále celkové kognitivní výkonnosti, která byla validována pro užití na PN.

nebo

- kognitivní deficit nejméně ve dvou testech, pokud je vyšetření provedeno zkrácenou baterií (tj. tato baterie neobsahuje vždy dva testy pro každou z pěti kognitivních funkcí, anebo je vyšetřeno méně než pět kognitivních funkcí).

#### **B. Úroveň II (komplexní vyšetření)**

- Neuropsychologické vyšetření obsahuje dva testy pro každou kognitivní funkci (tj. i) pozornost a pracovní paměť, ii) exekutivní funkce, iii) řečové funkce, iv) paměťové funkce, v) zrakově-prostorové funkce).

- Kognitivní deficit se projevuje nejméně ve dvou neuropsychologických testech, a to buď minimálně dvěma podprůměrnými testy v jedné kognitivní funkci, anebo jedním podprůměrným testem minimálně ve dvou různých kognitivních funkcích.

- Deficit v neuropsychologických testech lze prokázat:

- výkonem pod -1 až -2 SD ve srovnání s referenční normativní skupinou.

- signifikantním úpadkem výkonu prokazatelným opakovaným kognitivním vyšetřením, anebo signifikantním úpadkem výkonu oproti odhadované premorbidní kognitivní výkonnosti.

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

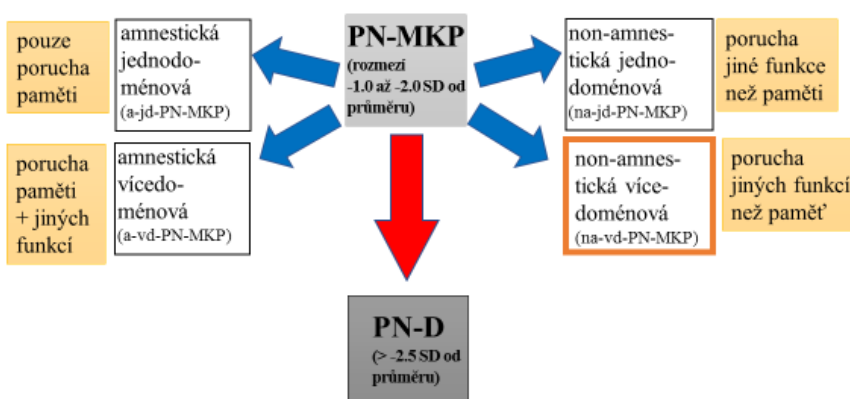
- PN-MKP jednodoménové – kognitivní deficit prokazatelný ve dvou testech v rámci jedné kognitivní funkce (nutno uvést konkrétní postiženou kognitivní funkci) současně při nepostižení funkcí zbývajících, nebo

- PN-MKP vícedoménové – kognitivní deficit prokazatelný minimálně v jednom testu v rámci dvou a více kognitivních funkcí (nutno uvést konkrétní postižené kognitivní funkce).



Obr. 10

*Diagnostický algoritmus podtypů PN-MKP včetně orientačních psychometrických pásem (v závislosti na míře kognitivní rezervy) pro diferenciaci fází kognitivní poruchy*



*Legenda.* PN-D = Parkinsonova nemoc se syndromem demence; PN-MKP = Parkinsonova nemoc s mírnou kognitivní poruchou. Oranžově = nejčastější klinický podtyp PN-MKP (na-vd-PN-MKP).

## 5.5 PN-MKP a její diagnostický a terapeutický význam

Smysl diagnostiky PN-MKP (pro přehled obr. 10 a 11) je primárně diferenciálnědiagnostický: může přispět ke správnému určení onemocnění lékařem (v kombinaci s neurologickým, psychiatrickým a zobrazovacím vyšetřením a testem farmakologické odpovědi L-Dopa především u diagnosticky nejasných případů), dále v určení fáze rozvoje onemocnění a míry postižení non-motorickými, kognitivními projevy u PN v kaskádě progresu (PN-NK → Pre-PN-MKP → PN-MKP → PN-D; srov. obr. 1) (Goldman et al., 2018; Růžička, 2006a).

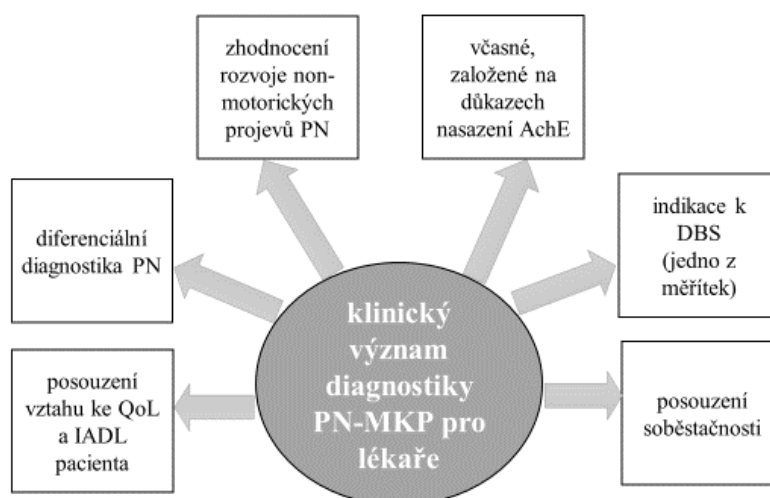
Dalším smyslem diagnostiky PN-MKP je možná farmakologická terapie pomocí inhibitorů AchE (nejčastěji rivastigminem). Neuropsychologické vyšetření představuje možnost, kdy je tato indikace pro lékaře založena na důkazech, nejen na klinickém úsudku (Emre, 2007; Emre et al., 2004; Emre et al., 2014).

Třetím, velmi významným důvodem, je možnost diskuse s pacientem a jeho pečovateli a verifikace přítomnosti/nepřítomnosti objektivních důkazů pro SCD (pokud ji pacient uvádí). U pacientů s úzkostnými či depresivními projevy a jejich pečovateli je posléze možná i psychologická intervence kvůli selhávání v IADL v důsledku MKP v progresi (oproti minulosti). Pacientovi, pokud to kognitivní úroveň dovoluje, i pečovateli lze poté vysvětlit příčinu těchto obtíží, případně doporučit některé postupy na rehabilitaci kognitivních funkcí (Diez-Cirarda et al., 2018; Goldman & Weintraub, 2015; Hindle et al., 2013).

V neposlední řadě je tato informace významná pro pečovatele ve smyslu určení rizika rozvoje PN-D (PN-MKP jako prognostický faktor), a také pro přijetí sociálních opatření ke snížení např. náročnosti práce pacienta (žádost o částečný / plný invalidní důchod), kdy dochází ke zmírnění pracovní disability a zlepšení QoL (Schrag et al., 2000b).

Jelikož PN-MKP výrazně ovlivňuje kvalitu života pacientů, zvyšuje zátěž pečovatele, náklady na zdravotní péči, úroveň depresivních projevů i postižení IADL, je nutné tomuto stadiu v péči o pacienty co nejvíce profylakticky předcházet: rehabilitací, fyzioterapií či kognitivní (Aarsland et al., 2007; Aarsland et al., 1999; Pirogovsky et al., 2014b; Rosenthal et al., 2010; Schrag et al., 2000a; Vossius et al., 2011).

Přesné diagnostické stanovení PN-MKP dále hraje roli v indikaci k léčbě hlubokou mozkovou stimulací (DBS). Pacienti ve stadiu PN-D jsou ve většině případů jasně kontraindikováni pro neschopnost ovládat stimulátor a snížený náhled na rizika pádů. Stadium PN-MKP se chápe jako relativní kontraindikátor operace vzhledem k ostatním vyšetřením: MRI, psychiatrickému a neurologickému vyšetření spolu s testem farmakologické odpovědi na dopaminergní podnět a UPDRS. PN-MKP status může zvýšit rizika operace DBS (ve smyslu rychlé progresy do PN-D v pooperačním stavu v řádu měsíců a disability v obsluze stimulátoru a zhoršení IADL). PN-MKP může mít dále negativní vliv na kognitivní výkon po operaci a QoL, popřípadě může snížit účinnost vlastního motorického efektu DBS, přestože dle současných výzkumů naopak QoL, IADL a některé non-motorické projevy PN zlepšuje (zkvalitnění nočního spánku, ústup bolestí, zmírnění autonomní dysfunkce spojené s gastrointestinálními symptomy, pocením, poruchou mikce nebo s ortostatickými obtížemi). DBS u pacientů s PN-NK detrimetální vliv na jejich kognitivní úroveň prokazatelně nemá (Castrìoto et al., 2014; Dafsari et al., 2016; Dafsari et al., 2018; Jech, 2016; Kim et al., 2015; Kleiner-Fisman et al., 2006; Massano & Garrett, 2012; Novakova et al., 2005; Parsons et al., 2006; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Ruzicka et al., 2004).

*Základní klinický význam standardní diagnostiky PN-MKP pro lékaře*

*Legenda.* IADL = instrumentální aktivity denního života (e.g., vedení účtů, cestování mimo nejbližší okolí, dochvilnost ke schůzkám a organizaci času ad.); AchE = inhibitory acetylcholinesterázy; PN-MKP = Parkinsonova nemoc s mírnou kognitivní poruchou.

## 5.6 Syndrom demence u PN (PN-D)

Detailním popisem standardního diagnostického algoritmu dle mezinárodních kritérií IPMDS i metodami vyšetření u syndromu demence u PN (PN-D) (Emre et al., 2007; Postuma et al., 2015) jsem se detailně zabýval rovněž ve své disertační práci (Bezdíček, 2014a). Z hlediska stručnosti a rozsahu habilitační práce se omezím na základní fakta a pokroky v současné diagnostice PN-D, pro neurovědní syntézu popisu PN-D se budu zabývat také ostatními rovinami (zobrazovací a patofyziologickou, srov. kap. 6).

PN-D je pozdním stadiem vývoje kognitivní poruchy u PN a pro svou klinickou závažnost není z neuropsychologického hlediska jeho diagnostika natolik obtížná, jako je to u pre-PN-MKP či PN-MKP. PN-D je totiž per definitionem již vážnou poruchou kognitivního výkonu v rámci spektra kognitivní poruchy u PN. Její odlišení od průměru zdravých osob, ale i osob s PN-NK je proto psychometricky (nejčastěji se volí arbitrárně pásmo pod -2,5 SD pod průměrem příslušné referenční skupiny) a statisticky dobře proveditelné a zhodnotitelné (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007; Postuma et al., 2015). Psychometrická a diagnostická úroveň pro stanovení PN-D je dle standardních kritérií založena na dvou úrovních (analogicky k PN-MKP): úrovni I (screeningová) a úrovni II (komplexní neuropsychologické vyšetření) (Dubois et al., 2007).

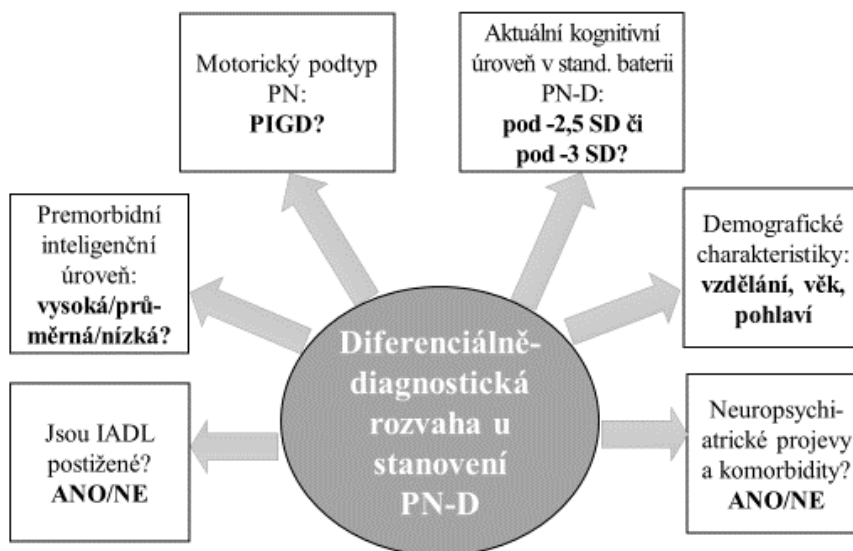
Návrh hraničních skóreů pro psychometrickou úroveň je vyobrazen již na obr. 11, kdy se na základě výzkumů PN-MKP domníváme, že hraniční skóre pro PN-D může být v rámci spektra PN variabilní v určitém pásmu pod hranicí pro PN-MKP (navrhujeme i dle vlastních studií i dle zahraničních výzkumů  $-2,5$  až  $> -3$  SD), které by mělo být v normativních datech a z nich plynoucích hraničních skóreů založeno na kulturně či regionálně specifických datech (Barton et al., 2012; Dubois et al., 2007). K tomuto odlišení jsou nutné dvě poznámky: zaprvé, ve většině případů postačí vyšetření na úrovni I pro zátěž, která z neuropsychologického vyšetření plyne a na niž pacient s PN-D často nemá kognitivní kapacity (při úrovni II) (Barton et al., 2012). K tomu se pojí, že úroveň I má často vysoké hodnoty senzitivity i specificity pro stanovení PN-D, ať na základě Mini-Mental State Examination (MMSE) či jiného standardizovaného měřítka pro úroveň I (např. Mattisovy škály demence (Dementia Rating Scale; DRS-II), Škály frontálního chování (Frontal Assessment Battery; FAB) či Montrealského kognitivního testu (Montreal Cognitive Assessment; MoCA) (Barton et al., 2012; Dubois et al., 2007). Pokud nelze správně rozlišit přítomnost PN-D, doporučuje se proto přistoupit ke standardnímu vyšetření na úrovni II (Barton et al., 2012; Barton et al., 2014; Dubois et al., 2007). Úroveň I a II byly detailně popsány i v českém prostředí, dále byly psychometricky analyzovány základní metody pro úroveň I (MMSE, MoCA, DRS-II i FAB) i pro úroveň II v české verzi (standardní baterie pro PN-MKP, kterou lze převzít i pro odlišení PN-D) (Bezdicek et al., 2015b; Bezdicek et al., 2016; Bezdicek et al., 2017a; Bezdicek et al., 2017d; Bezdíček, 2014a; Kopecek et al., 2017; Stepankova et al., 2015).

Druhá poznámka se váže k významu objektivního posouzení úrovně IADL pro podstatné propojení kognitivní úrovně s IADL, které by v případě PN-D (na rozdíl od PN-MKP) měly být IADL jasně postižené (Rosenthal et al., 2010; Shulman et al., 2016). Tato informace by ideálně měla být založena i na posouzení pečovatelem (nikoliv pouze na sebeuposouzení), popřípadě doložena psychometricky pomocí nepřímého měření IADL, např. pomocí škály funkčního stavu (Functional Activities Questionnaire; FAQ), která byla v ČR adaptována, anebo pomocí jiných IADL škál specifických pro PN-D (Penn Daily Assessment Questionnaire; PD-Cognitive Functional Rating Scale), které byly dosud validovány pouze v zahraničí (Bartos et al., 2010; Bezdicek et al., 2016; Bezdíček et al., 2011; Brennan et al., 2016; Rosenthal et al., 2010; Shulman et al., 2006). V tomto kontextu je i pochopitelné, proč nelze jasně psychometricky stanovit pásmo kognitivního výkonu pro PN-D (ale ani pro PN-MKP). Odvíjí se totiž od premorbidní inteligenční úrovně v závislosti na míře kognitivní rezervy a jejího využití v IADL vzhledem k aktuální kognitivní úrovni (kompenzační mechanismy). Z premorbidní úrovně a kompenzačních mechanismů plyne odlišné postižení

IADL, tj. dva pacienti s psychometricky stejným kognitivním výkonem nemusí mít stejné postižení IADL pro demografické charakteristiky, kognitivní rezervu, schopnost kompenzace, ale ani motorický podtyp PN ad. klinické parametry. Podle toho se může lišit i jejich zařazení jako PN-D vs. PN-MKP (Bezdicek et al., 2017d; Dubois et al., 2007; Nikolai et al., 2012). Tyto postupy by měly finálně vyústit v komplexní diferenciálnědiagnostickou rozvahu pro stanovení přítomnosti PN-D (oproti PN-MKP i PN-NK; obr. 12).

Obr. 12

*Faktory komplexní diferenciálnědiagnostické rozvahy pro stanovení syndromu PN-D*



*Legenda.* PN-D = Parkinsonova nemoc se syndromem demence; IADL = instrumentální aktivity denního života (měřítko soběstačnosti pacienta); PIGD = motorický podtyp PN (s poruchou chůze a posturální instabilitou s vyšším rizikem rozvoje a rychlejší progresí kognitivní poruchy u PN) (Jankovic et al., 1990; Kelly et al., 2015; Williams-Gray et al., 2007); SD = směrodatná odchylka.

## 5.7 Publikované práce

### 5.7.1 Mattisova škála demence a její diagnostická přesnost k PN-MKP (Bezdicek et al., 2015b)

## *Úvod*

Mattisova škála demence, druhé vydání v české verzi (Mattis Dementia Rating Scale 2 (czDRS-2)) je nejčastěji doporučovaná a pravděpodobně nejcitlivější škála pro rychlý screening u pacientů s PN-D, ale i s PN-NKP (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012). Chybějící český převod a normativní data neumožňovaly zlepšení diferenciální diagnostiky PN-D a PN-MKP v diagnostice kognitivní poruchy u českých pacientů s PN.

## *Cíle práce*

Stěžejním cílem práce bylo poskytnout normativní data pro czDRS-2 a údaje o diskriminační validitě a klasifikační přesnosti pro diagnózu pacientů s PN-MKP, kteří byli diagnostikováni dle standardních IPMDS kritérií pro PN-MKP na úrovni II.

## *Soubor a metodika*

Pro účely validační studie jsme získali soubor 41 věkově a vzděláním vázaných osob z kontrolního souboru (KS; anamnesticky zdraví jedinci), ke kterým jsme přiřadili soubor 87 pacientů s idiopatickou PN dle UKPDSBB kritérií (Hughes et al., 1992), z nichž 46 pacientů bylo s PN-NK a 41 pacientů s PN-MKP (obě klinické skupiny dle IPMDS kritérií na úrovni II). Získané výsledky byly analyzovány pro nenormalitu rozdělení proměnných v neuropsychologické baterii neparametrickými statistikami (srovnání mezi skupinami jsme provedli Mannovým-Whitneyho testem) a klasifikační přesnost jsme vyhodnotili pomocí ROC analýzy (Receiver Operating Characteristic Curve). Dále jsme KS doplnili o normativní soubor 286 osob z české populace (nenáhodný výběr), abychom vytvořili česká normativní data.

## *Hlavní výsledky*

Porovnáním souborů KS a PN-MKP a PN-NK (rozdělených na úrovni II, abychom předešli cirkularitě v diagnostickém rozhodování) jsme došli k závěru, že nejpřesnější screeningový i diagnostický hraniční skóre (cut-off) pro diagnostiku mírné kognitivní poruchy u PN (PN-MKP) pomocí czDRS-2 je na úrovni  $\leq 139$  bodů hrubého skóre (ze 144), kdy maximální kombinovanou senzitivitu a specificitu měla czDRS-2 na úrovni 78 % senzitivity a 88 % specificity pro detekci PN-MKP oproti KS a na úrovni 78 % senzitivity a 76 % specificity pro detekci PN-MKP oproti PN-NK. Plocha pod křivkou ROC (tzv. AUC = area under curve) byla pro czDRS-2 u PN-MKP vs. KS na úrovni 84 % (CI 95 % = 75–93) a pro PN-MKP vs. PN-NK 82 % (CI 95 % = 73–91). Dále uvádíme normativní data pro 286 osob z kontrolního

souboru zdravých osob, které jsou stratifikované dle úrovně vzdělání (výkon v czDRS-2 totiž nekoreloval s věkem).

### *Komentář*

Podařilo se nám replikovat studii o klasifikační přesnosti czDRS-2 pro PN-MKP (tj. nejběžnějšího nástroje pro rychlý screening PN-MKP v mezinárodním kontextu), kdy na rozdíl od jiných studií poprvé na světě v psychometrické analýze DRS-2 používáme standardní diagnostická kritéria pro PN-MKP dle IPMDS. Dále jsme sestrojili českou verzi DRS-2, která má z cross-kulturního pohledu srovnatelnou validitu, dokonce i hraniční skór, jako je to ve studiích zahraničních (Matteau et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014a). Normativní data na české populaci se dají použít i u jiných onemocnění, jež způsobují kognitivní deficit. czDRS-2 tak má díky normativním datům na české populaci širší možnosti použití v klinickém prostředí (např. pro PN-D či syndrom demence v důsledku AN).

## **5.7.2 Montrealský kognitivní test a jeho diagnostická přesnost k PN-MKP (Bezdiček et al., 2014a)**

### *Úvod*

MoCA (Montrealský kognitivní test v české verzi; Montreal Cognitive Assessment) je v současné době nejpoužívanější krátký screeningový test pro diagnostiku mírné kognitivní poruchy v klinické praxi (nejčastěji v důsledku AN, ale i PN ad. neurodegenerativních onemocnění). Význam MoCA je o to větší, že se na rozdíl od czDRS-II jedná o test, který je zatím finančně dostupný, to znamená, že je licencován, ale není (zatím) zpoplatněn. Proto je dobře využitelný i v každodenní klinické praxi nejen klinického psychologa, ale i psychiatra či neurologa se zaměřením na geriatrickou praxi.

### *Cíle práce*

MoCA byl vedle DRS-II navržen jako standardní diagnostický nástroj pro PN-MKP na úrovni I dle IPMDS (Litvan et al., 2012). Údaje o průměrném výkonu v české populaci, ale ani další údaje o diskriminační validitě MoCA pro PN-MKP však nebyly dostupné. To znemožňovalo používat MoCA kvalifikovaným způsobem pro diagnostické účely u pacientů s PN.

### *Soubor a metodika*

Vyšetřili jsme dle standardní IPMDS neuropsychologické baterie pro mírnou kognitivní poruchu na úrovni II soubor 80 pacientů s idiopatickou PN dle UKPDSBB kritérií (Hughes et al., 1992). 39 pacientů s PN splnilo kritéria pro PN-MKP, tito pacienti byli poté srovnáni se souborem 101 kontrolních osob (KS) přiřazených dle věku a vzdělání. Poté jsme všem administrovali test MoCA. Dále jsme sebrali údaje z MoCA na 286 kontrolních osobách (KS), které byly nenáhodně vybrány z české populace.

### *Hlavní výsledky*

Celkový hrubý skóre MoCA významně diferencoval mezi PN-MKP a KS ( $p = 0,006$ ), přičemž dva subtesty MoCA, a to Pozornost ( $p = 0,011$ ) a Oddálené vybavení ( $p < 0,001$ ) nejvíce rozlišovaly mezi skupinami. Optimální screeningový hraniční skóre MoCA pro rozlišení PN-MKP od KS byl MoCA = 28/29 a jeho maximální kombinovaná senzitivita a specifita byly následující: senzitivita 90 %; specifita = 32 %, pozitivní a negativní prediktivní hodnota 57 % a 76 %. Dále jsme pro potřebu odhadu vzdálenosti od průměru výkonu v MoCA v české populaci použili regresní analýzu na celém KS ( $n = 286$ ).

### *Komentář*

Test MoCA disponuje rozsáhlým kontrolním souborem pro odhad podprůměrného kognitivního výkonu na klinických populacích. Dále disponujeme hraničními skóre MoCA v české verzi pro měření PN-MKP, které mají vysokou senzitivitu (detekční potenciál pro mírnou kognitivní poruchu, pokud ji vyšetřovaná osoba skutečně má), ale podprůměrnou specifitu (chabý detekční potenciál, pokud daná osoba kognitivní poruchu ve skutečnosti nemá). Vzhledem k tomu, že MoCA je pouze screeningový nástroj, lze tyto hodnoty senzitivity využít pro třídění pacientů s PN, kteří mají být odesláni na komplexní neuropsychologické vyšetření (pro nízkou specifitu MoCA). Celkový detekční potenciál MoCA pro PN-MKP je však neuspokojivý.

Tato studie byla v r. 2017 doplněna o normativní studii MoCA na populaci českých starších zdravých osob (kde byl autor these posledním autorem) a v r. 2018 o normativní studii na české populaci se zkrácenou verzí MoCA (tzv. s-MoCA) pro potřeby klinické neurologické praxe (Bezdicek et al., 2018c; Kopecek et al., 2017). Tím se dále značně zvýšily možnosti MoCA jako screeningového nástroje, ale i možnosti diagnostického rozhodování.



### 5.7.3 Neuropsychologická baterie pro PN-MKP (Bezdicek et al., 2017a)

#### *Úvod*

V roce 2012 byla komisí expertů IPMDS vytvořena baterie standardizovaných testů pro komplexní vyšetření PN-MKP (Litvan et al., 2012). Tato baterie testů však v té době nebyla validována v české verzi. Smyslem této studie tak bylo validovat standardní baterii testů na úrovni II (komplexní neuropsychologické vyšetření) na pacientech s PN.

#### *Cíle práce*

Cílem studie bylo poskytnout empirické údaje pro klasifikační přesnost baterie PN-MKP pro detekci PN-MKP.

#### *Soubor a metodika*

Jednalo se o průřezovou studii s celkem 106 pacienty s idiopatickou PN dle kritérií UKPDSBB (Hughes et al., 1992). Tito pacienti byli kognitivně vyšetřeni pomocí czDRS-II na úrovni I, aby se zabránilo cirkularitě v diagnostickém rozhodování, tj. použití stejné metodiky, podle které klasifikujeme přítomnost/nepřítomnost kognitivního deficitu v následných analýzách, protože cílem bylo validovat vyšetření na úrovni II ohledně přítomnosti/nepřítomnosti PN-MKP. Dále jsme přiřadili k tomuto souboru 120 zdravých osob dle věku a vzdělání z kontrolního souboru (KS) a vyšetřili je pomocí czDRS-II. Snažili jsme se popsat hraniční skóry všech deseti testů ze standardní baterie PN-MKP na úrovni -1,5 SD a -2,0 SD od průměrů KS pro stanovení optimálního detekčního potenciálu baterie pro detekci PN-MKP.

#### *Hlavní výsledky*

Zjistili jsme, že úroveň I a II v neuropsychologickém vyšetření vede k odlišným klasifikacím přítomnosti PN-MKP v souboru PN. Dále úrovně -1,5 SD a -2,0 SD měly významný vliv na počty pacientů klasifikovaných jako PN-MKP oproti PN-NK i na úrovně AUC v analýze ROC. Celkově ze všech deseti testů standardní baterie pro PN-MKP měla verbální sémantická fluence nejlepší detekční potenciál pro diskriminaci PN-MKP od KS, ale i PN-MKP od PN-NK.

### *Komentář*

Sestrojili jsme standardní neuropsychologickou baterii pro detekci PN-MKP dle kritérií IPMDS v české verzi. Ověřili jsme detekční potenciál baterie (na základě podmíněné pravděpodobnosti z úrovně I dle czDRS-II) pro diagnostiku PN-MKP na úrovni II. Zjistili jsme, že úroveň I (diagnostika PN-MKP dle czDRS-II) a II (diagnostika PN-MKP dle komplexní baterie deseti testů) poskytuje odlišnou klasifikační přesnost pro diagnózu PN-MKP. Citlivost baterie na úrovni II je dále ovlivněna přísností hraničního skóru pro detekci PN-MKP, kdy skór -2 SD od průměru KS se zdál jako vhodnější úroveň pro detekci PN-MKP než -1,5 SD (pro velikost AUC). Dále z deseti testů to byla verbální sémantická fluence (jednoduchý test na generování co nejvíce zástupců z určité skupiny, např. zvířat), která měla dle ROC analýzy na úrovni II nejvyšší detekční potenciál pro PN-MKP. Detekční potenciál baterie by však do budoucna bylo efektivní ověřit prospektivním sledováním pacientů s PN – těch, co konvertují do PN-D (z PN-MKP) a těch, co konvertují do PN-NK (z PN-MKP), a sestavit tak predikční potenciál jednotlivých testů v baterii, a tím ji i lépe validovat. Zůstává nedořešenou otázkou, zda lze úroveň II diagnosticky popisovat dle klasifikace PN-MKP na úrovni I. V současné fázi výzkumu nám ale pro první popis baterie PN-MKP na úrovni II jiné řešení nezbylo. Z tohoto pohledu je ale nutné nahlížet na výsledky klasifikační přesnosti baterie pro PN-MKP.

### **5.7.4 Diagnostická přesnost měřítek v neuropsychologické baterii pro PN-MKP (Bezdicek et al., 2017d)**

#### *Úvod*

V této studii jsme měli za cíl sestavit dostatečně veliký (tj. blíží se reprezentativnímu vzorku osob z české populace) soubor zdravých osob, abychom je mohli používat jako normativní data pro standardní neuropsychologickou baterii pro PN-MKP na úrovni II (deset testů v pěti psychických funkcích), a mohli tak poskytnout diagnostiku PN-MKP založenou na důkazech (Chelune, 2010). Dále jsme se pomocí regresní analýzy zaměřili na vytvoření modelu, který by „očistil“ tyto skóry od vlivů věku, vzdělání a pohlaví v jednotlivých testech a vedl k co nejpresnějšímu odhadu skutečného kognitivního výkonu u pacientů s PN.

### *Cíle práce*

Cílem naší práce bylo nasbírat rozsáhlý normativní soubor z české populace pro standardní neuropsychologickou baterii pro PN-MKP a sestavit na základě regresní analýzy model k co nejpřesnějšímu odhadu kognitivního výkonu u pacientů s PN oproti zdravé populaci.

### *Soubor a metodika*

Sebrali jsme údaje pro standardní baterii PN-MKP na úrovni II od  $N = 699$  zdravých osob, vybraných nenáhodným způsobem z české populace. Jako srovnávací klinický soubor jsme otestovali touto baterií soubor 36 pacientů s PN diagnostikovaných dle standardních kritérií UKPDSBB (Hughes et al., 1992). Pro minimalizaci vlivu demografických proměnných na kognitivní výkon jsme sestrojili sérii deseti regresních rovnic nezávisle pro každé z deseti měřítek v baterii. Pro praktické klinické účely jsme vytvořili normativní kalkulačku pro rychlé vyhodnocení takto získaných výsledků, která hrubé skóry převádí na z-skóry a percentily. Pro každé z deseti měřítek je tudíž snadné získat vážené skóry pro profil výkonu v baterii PN-MKP.

### *Hlavní výsledky*

Vypočítali jsme z-skóry pro každé z deseti měřítek v neuropsychologické baterii PN-MKP dle různých regresních modelů, které jsou schopny minimalizovat vliv buď pouze věku, nebo věku i vzdělání, nebo věku, vzdělání i pohlaví, anebo je možné je vypočítat bez potlačení demografických faktorů. Vzor jsme měli v psychometrické analýze baterie UDS (Uniform Data Set), která je velmi často používanou baterií pro diagnostiku mírné kognitivní poruchy v důsledku Alzheimerovy nemoci (Shirk et al., 2011; Weintraub et al., 2009). V kalkulačce k baterii poskytujeme nejen z-skóry, ale i SD a percentily, které umožňují odhad míry (vzdálenost v SD od průměru referenční skupiny) a profilu (jednodoménová vs. vícedoménová MKP) kognitivní poruchy u PN na základě srovnání s českým normativním souborem. Klinická užitečnost kalkulačky je doložena pomocí ROC analýzy mezi PN-NK a PN-MKP, kdy nejvyšší diskriminační schopnost měl test Londýnská věž (Tower of London; ToL) s 94 % plochy pod křivkou (AUC) na úrovni  $-2$  SD.

### *Komentář*

Naše výsledky vedly k publikaci psychometrické kalkulačky na rozsáhlém souboru z české populace založené na regresní analýze, která slouží k efektivnímu vyhodnocení deseti měřítek ve standardní baterii PN-MKP. Umožnili jsme tak na důkazech založenou klasifikaci a diagnostický algoritmus PN-MKP v českém prostředí. Dále jsme pomocí analýzy ROC

vyhodnotili znovu diagnostický potenciál každého z deseti měřítek v baterii pro určení přítomnosti PN-MKP oproti souboru zdravých osob.

## **5.8 Zobrazení mozku u PN**

Zobrazování mozku v neuropsychologii se stalo nedílnou součástí zkoumání vztahů mezi behaviorálními/kognitivními projevy v korelaci s různými měřítky mozkové činnosti, kdy právě jejich kombinace přináší nejvyšší diagnostickou přesnost (Schmand et al., 2010). Obdobně jako u jiných nemocí (především AN), také u PN umožňuje zobrazení mozku přesnější pochopení vztahů mezi patofyziologickými změnami v mozku na buněčné, transmitterové a metabolické úrovni a jejich behaviorálním korelátem, tedy mírnou kognitivní poruchou či syndromem demence ad. non-motorickými projevy (Apostolova & Thompson, 2007; Bigler, 2017; Bigler et al., 1989; Huang et al., 2008; Huang et al., 2007; Christopher & Strafella, 2013; Kolb & Whishaw, 2015; Lezak et al., 2012). Zobrazení mozku u PN se považuje za nadějný biomarker pro predikci rozvoje PN-D a PN-MKP u PN (Lanskey et al., 2018). Jednou z nejčastěji používaných strukturálních metod pro zobrazení mozku u PN je tzv. (nukleární) magnetická rezonance (NMRI; dále pouze MRI). Z funkčních metod je to nejčastěji funkční MRI (fMRI), pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) s presynaptickým dopaminovým transportérem (DAT), tedy DAT-SPECT (Ba & Martin, 2015; Huang et al., 2008; Christopher & Strafella, 2013; Jech et al., 1999; Kagi et al., 2010; Pappata et al., 2011; Perlmutter & Norris, 2014; Pirker, 2004; Rektorova, 2009; Rektorová, 2007; Scherfler et al., 2007).

### **5.8.1 Strukturální MRI u PN**

Jev magnetické rezonance vzniká interakcí jader atomů vodíku s magnetickým momentem a zevním magnetickým polem. Změna energetického stavu těchto atomů vlivem zevního magnetického pole vysílajícího radiofrekvenční puls vede k emisi energie (v našem případě v mozku) v radiofrekvenčním pásmu v závislosti na typu atomového jádra a intenzitě zevního magnetického pole. Vhodným uspořádáním sekvence pulzů magnetického pole dosahujeme různých kontrastů zobrazení dle rozdílů v relaxačních časech T1 nebo T2 (T1 vážený obraz, T2 vážený obraz) vyšetřované tkáně a matematickou transformací z nich skládáme obraz částí mozku (I, odtud MRI). V rámci MRI existuje řada modalit zobrazení mozku, např.

strukturální, difuzní, funkční, perfuzní MRI ad. (Bigler, 2015; Jenkinson & Chappell, 2017; Novák, 2009). Protože není předmětem této these rozvádět historii vzniku MRI, základy fyziky MRI, popis scanneru MRI a ani popis matematických postupů k analýze signálu a jeho transformaci na obrazy MRI, odkazují pouze na základní publikace (Huettel, Song, & McCarthy, 2008; Jenkinson & Chappell, 2017).

Omezím se na základy technik použitých v předkládaných studiích ve vztahu ke kognitivní poruše u PN: voxel-based morfometrii (VBM) a fMRI mozku v klidovém stavu a tzv. funkční konektivitu mozku (rsFC).

### **5.8.1.1 Voxel-based morfometrie mozku u PN**

Ze strukturálních technik MRI se zejména VBM ukázala jako efektivní nástroj pro posouzení změn v hustotě (densitě) šedé hmoty (GM) v mozku pacientů s PN a její vazby na kognitivní poruchu (Ashburner & Friston, 2000; Christopher & Strafella, 2013).

VBM je metoda, která nejčastěji porovnává hustotu GM mezi dvěma skupinami subjektů v každém voxelu (či ve vztahu ke kovariátě, která je předmětem výzkumu). Zahrnuje prostorovou normalizaci obrazů ve stereotaktickém prostoru. Dále zahrnuje prostorové vyhlazení obrazu (tzv. smoothing; umožňuje lepší propojení (alignment) obrazů, zlepšuje distribuci hodnot do Gaussovského rozdělení, zpřesňuje statistické zpracování dat). Po tomto kroku je nejčastěji pomocí obecného lineárního modelu v každém voxelu (částice objemu představující hodnotu v pravidelné mřížce 3D prostoru) modelována závislost morfologie na různých parametrech dle testované hypotézy. Mezi výhody VBM patří, že není nutné a priori zavádět anatomickou hypotézu. Pomocí VBM naopak hledáme místa, kde hypotézu nulového efektu zamítáme. Je vhodná pro měření rozdílů v hustotě GM kortikálních oblastí. Mezi nevýhody patří komplexní předzpracování, obtížnější interpretace a množství statistických problémů, jako je problém mnohočetného porovnání a statistická síla (Ashburner & Friston, 2000; Jenkinson & Chappell, 2017; Mechelli et al., 2005).

V raných stádiích PN na základě VBM analýzy hustoty GM autoři našli významné rozdíly v úbytku GM oproti zdravým osobám v prefrontálním a hipokampálním kortexu. Tyto úbytky korelovaly s testy na vigilanci, pozornost a verbální paměť (Bruck et al., 2004). Další studie prokázaly úbytek hustoty GM v limbických a paralimbických částech mozku a prefrontálním kortexu, kdy dysexekutivní a zrakově-prostorový deficit koreloval s úbytkem hustoty GM v dorzolaterálním prefrontálním kortexu (DLPFC) a v parahipokampálním gyru,

příčemž obzvláště změny v hipokampu lze považovat za biomarker rozvoje kognitivní poruchy u PN (Foo et al., 2017; Nagano-Saito et al., 2005). Měřítka dysexekutivního deficitu významně korelovala s hustotou GM v ncl. caudatus, středním spánkovém gyru a v levém precuneu ve srovnání se zdravými jedinci (Bezdicek et al., 2017b; Camicioli et al., 2009). Nálezy změn v parieto-okcipitálním kortexu se chápou jako kompenzační mechanismus prefrontálních fronto-striatálních změn v hustotě GM, u PN-D jako typický projev tohoto stadia kognitivní dyfunkce (oproti PN-MKP, kdy atrofie v parieto-okcipitálním kortexu není tak prominentní). Dále míra celkové atrofie mozku koreluje s mírou kognitivní poruchy a poměr postižení GM vs. WM diferencuje PN-D od DLB (Burton et al., 2004; Lee et al., 2013; Lee et al., 2010). Další studie našly významnou ztrátu GM v oblasti hipokampů (obzvláště levého) a také ztrátu GM v závislosti na míře kognitivního postižení (PN-D > PN-MKP) ve srovnání se zdravými osobami (Beyer et al., 2007; Weintraub et al., 2011). Ne všechny studie byly schopny rozdíly replikovat. Některé došly k závěrům, že změny ve WM či anteriorním ncl. caudatus a komorách u PN předchází změnám v GM (Apostolova et al., 2010; Hattori et al., 2012) či jsou typické pro PN-MKP oproti PN-NK (Shin et al., 2016). Závěrem lze zdůraznit, že kombinace vyšetření kognitivních funkcí s měřítka hustoty GM na základě VBM může přinést nové informace o vztahu mezi rozvojem kognitivní poruchy u PN a postižením kortexu u PN (srov. kap. 6).

## **5.9 Publikované práce**

### **5.9.1 Škála frontálního chování a její koreláty s hustotou šedé hmoty v mozku pacientů s PN (Bezdicek et al., 2017b)**

#### *Úvod*

Škála frontálního chování (Frontal Assessment Battery; FAB) je krátký soubor šesti kognitivních a behaviorálních úloh pro screeningové vyšetření funkčních schopností frontálních laloků a frontálních sítí v mozku (Dubois et al., 2000). Škála FAB je užitečná pro stanovení frontální exekutivní a behaviorální dysfunkce u všech neurodegenerativních onemocnění, která postihují frontální laloky, anebo struktury vykazující vysokou konektivitu s frontálními laloky, jako je PN (Guedj et al., 2008).

### *Cíle práce*

Cílem této studie bylo studovat morfologii mozku u PN ve vazbě na výkon ve FAB pomocí VBM. Dále jsme chtěli ověřit diskriminační potenciál FAB u PN-MKP oproti PN-NK a poskytnout normativní data pro FAB na nenáhodném výběrovém souboru z české populace.

### *Soubor a metodika*

Do studie jsme zařadili celkem 29 pacientů s idopatickou PN dle UKPDSBB kritérií (Hughes et al., 1992), kteří prošli komplexním neuropsychologickým a zobrazovacím vyšetřením pomocí MRI. Morfologii mozku u PN ve vazbě na výkon ve FAB jsme ověřili pomocí VBM na souboru s PN a výkonem ve FAB < 16 bodů, tj. s frontální dysexekutivní dysfunkcí (n = 19) vs. KS (n = 27) a na souboru PN s výkonem ve FAB ≥ 16, tj. bez exekutivní dysfunkce (n = 10) vs. KS (n = 27). Dále jsme chtěli ověřit diskriminační potenciál FAB u 41 pacientů s PN-NK dle UKPDSBB kritérií (Hughes et al., 1992) ve 2–3 stadiu dle Hoehnové a Yahra a u 32 pacientů s PN-MKP dle Hoehnové a Yahra ve stadiu 2–3 diagnostikovaných dle standardní neuropsychologické baterie pro PN-MKP na úrovni II (abychom zamezili cirkularitě v diagnostické klasifikaci). V poslední řadě jsme cílili na ověření závislosti FAB na demografických proměnných (věk, vzdělání, pohlaví) a vytvoření normativního standardu FAB na české populaci na nenáhodném výběrovém souboru 339 zdravých osob.

### *Hlavní výsledky*

Dle VBM analýzy jsme zjistili, že nižší FAB skóre (< 16 bodů a méně) se vztahuje k nižší hustotě GM ve ventromediálním prefrontálním kortexu a v precuneu u PN. Celkový skóre se v souboru 339 zdravých osob asociuje věkem (p = 0,005) a vzděláním (p = 0,018), ale jejich celkový příspěvek (kombinace obou faktorů) je celkově malý (vysvětluje cca 4,1 % variability ve FAB), a ani jeden z demografických faktorů není významným prediktorem výkonu. Dále FAB disponuje vysokou diskriminační validitou pro rozlišení PN-MKP od PN-NK (AUC = 82 %) a pro rozlišení PN-MKP od KS dokonce (AUC = 90 %).

### *Komentář*

FAB je škála citlivá na snížení hustoty GM v prefrontálním kortexu a parietálním laloku u PN, která se nejspíše váže k fronto-striatální exekutivní dyfunkci u PN. FAB je vysoce citlivá, diskriminující škála pro rozlišení PN-MKP od PN-NK, ale i od KS. Pro FAB nyní disponujeme normativními daty na české populaci. FAB tak lze použít k přesnému odhadu frontální exekutivní dysfunkce i na jiných patientských populacích.

## 5.10 fMRI u PN

fMRI se od strukturální MRI liší schopností detekovat dynamické změny signálu MRI způsobené lokálním kolísáním poměru oxy- a deoxyhemoglobinu v cévním řečišti v závislosti na neuronální aktivitě. Deoxyhemoglobin má paramagnetické vlastnosti, což vede v místech s jeho vyšší koncentrací k nehomogenitě lokálního magnetického pole a k rychlejšímu úbytku MRI signálu, kdy jsou tyto změny detekovatelné v signálu MRI (v relaxaci T2 váženého obrazu). Statistickým srovnáním dat získaných za klidového stavu a za stavu stimulace lze zobrazit všechny oblasti mozkové kůry, které jsou během stimulace aktivovány. Vztah mezi nervovou stimulací a změnou signálu MRI vede k detekci rozdílných magnetických vlastností krve v závislosti na míře oxygenace a nese označení BOLD (blood-oxygen-level dependent) (Ogawa et al., 1990). fMRI na lidech (nikoliv na animálním modelu, Ogawa totiž použil Sprague-Dawley potkany) byla představena v roce 1991, kdy pro znázornění činnosti zrakové kůry za stimulace záblesky použili intravenózní kontrastní látku (Belliveau et al., 1991). Během vizuální stimulace došlo k nárůstu regionálního průtoku, zvýšení regionálního krevního objemu, a tím i k lokálnímu zvýšení obsahu kontrastní látky právě v těch oblastech okcipitálních laloků, kde probíhá neuronální aktivace. S dalším rozvojem metodiky již není nutné intravenózní kontrastní látku podávat. Více k detailnímu popisu metodiky fMRI, BOLD, vybavení a neurofyziologickým vztahům mezi snímaným signálem a metabolismem viz (Buxton, 2009; Huettel et al., 2008; Jech et al., 1999; Jenkinson & Chappell, 2017; Novák, 2009).

MRI jako metodika má dnes fundamentální význam pro základní výzkum morfologických (např. VBM) i funkčních (např. klidový stav mozku; rs-fMRI) korelátů metabolismu mozku ve vazbě na normální psychické funkce u zdravých osob (Cabeza & Nyberg, 1997, 2000). Našla však využití i v klinice pro výzkum vztahu těchto korelátů k míře kognitivní poruchy u PN a k jiným klinickým parametrům, např. k rozvoji patogeneze PN a neuropsychiatrickým, farmakologickým či stimulačním (DBS) faktorům (Akram et al., 2017; Anderkova et al., 2017; Baggio et al., 2015; Bezdíček et al., 2018b; Carriere et al., 2015; Dan et al., 2017; Elfmarkova et al., 2016; Hacker et al., 2012; Jech et al., 2013; Manza et al., 2016; Mueller et al., 2018; Rektorova et al., 2012; Rektorova et al., 2014). Zaměříme se pouze na techniku fMRI použitou v předkládaných studiích (rs-fMRI) ve vztahu ke kognitivní poruše u PN.



### 5.10.1 Klidový stav mozku, nervová síť a pojem „nexuspatie“

Klidové fMRI (rs-fMRI) je odlišné od fMRI (task fMRI) vázaného na provedení určité úlohy v tom, že osoba ve scanneru MRI mentálně nemá vyvíjet žádnou aktivitu vyjma sledování (fixačního) křížku na monitoru (Jenkinson & Chappell, 2017). Objev, že mozek i v klidovém stavu vytváří množství informace o své funkční organizaci (i v klidovém stavu je metabolická aktivita mozku nižší pouze o 5 % oproti stavu při řešení úlohy), učinil již v r. 1995 B. Biswal (Biswal, 2012). Skutečný rozvoj výzkumu klidového stavu mozku a jeho klinických aplikací nastal až po r. 2001 a objevu M. Raichleho, a to tzv. klidové sítě mozku (default mode network; DMN) (Raichle, 2015; Raichle et al., 2001).

Obecně lze nervovou síť (z nichž DMN je podmnožinou) definovat jako komplexní systém sestávající z nodů (uzlů = neuronů) a spojení (konexí = axonálních spojů). Nervová síť může sahát od mikroskopické úrovně (neurony a synapse) až po makroskopickou (neuroanatomické oblasti a trakty). Lze ji metodicky definovat strukturálně (strukturální MRI a další postupy), anebo funkčně (jako fyziologická spojení, např. v důsledku hemodynamiky mozku) v rámci tzv. funkční konektivity mozku v klidovém stavu (rs-fMRI) (Damoiseaux et al., 2006; Palop et al., 2006; Pievani et al., 2011).

DMN označuje rozsáhlou síť propojených center v mozku, jejichž aktivita je vysoce korelována (obzvláště se jedná o posteriorní cingulátový kortex a ventralní anteriorní cingulátový kortex) a liší se od jiných sítí v mozku (Greicius et al., 2003). DMN se aktivuje za bdělého a klidového stavu mozku/mysli, dále při některých kognitivních stavech, jako je bdělé snění, představování si budoucnosti, vyhledávání v paměti a úlohách na teorii mysli (Bluhm et al., 2011). DMN lze odlišit od jiných velkých sítí v mozku:

(i) fronto-parietální (dorzální) pozornostní síť (FPN): aktivuje se k volnému sledování podnětů v prostředí;

(ii) „salience“ síť (SN): aktivuje se při salinci (pokud podnět překročí práh pro jeho detekci ve vnitřním či vnějším prostředí);

(iii) laterální vizuální síť (LVN): aktivuje se při zpracování komplexních emočních obsahů (Bell & Shine, 2015; Bressler & Menon, 2010; Seeley et al., 2007; Vessel et al., 2014).

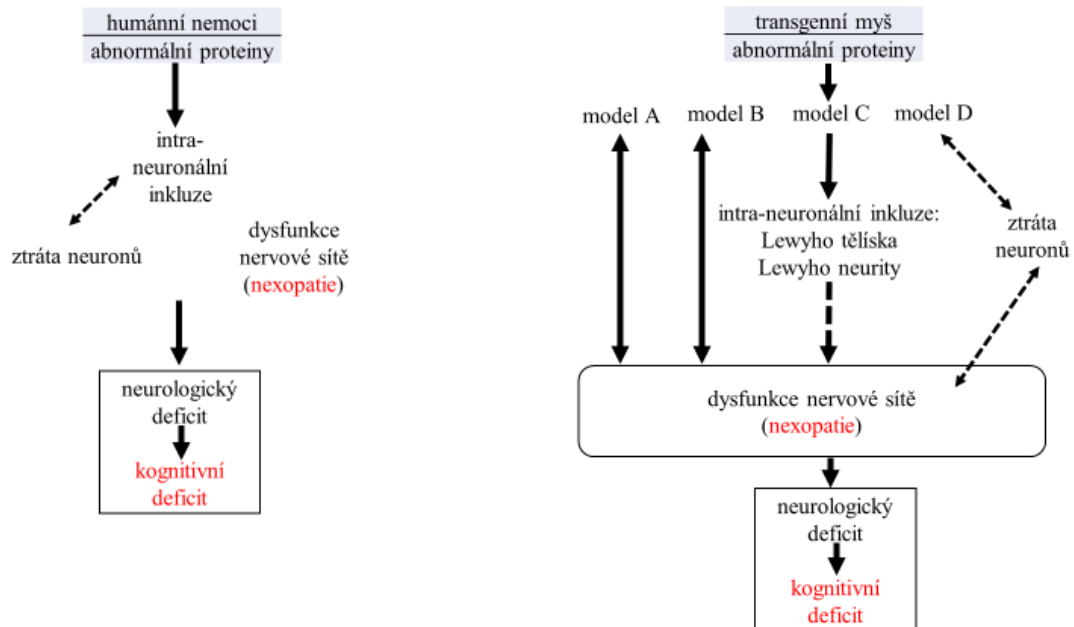
rs-fMRI lze použít pro korelaci funkčních vztahů mezi velkými částmi mozku. Tento přístup se nazývá ve srovnání s konektivitou strukturální jako funkční konektivita mozku (rsFC). rsFC je zajímavý pohled na funkci mozku in vivo, protože umožňuje mapování propojení mozku pomocí axonálních zakončení. rsFC vychází z následujících principů: (i)

nervová aktivita probíhá „stále“ (i v klidovém stavu); (ii) nervová aktivita je propojena pomocí komunikačních uzlů (hubs) s různými částmi mozku, protože tyto navzájem komunikují; (iii) rsFC je založena na korelacích mezi fluktuacemi signálu, a ten je založen na změnách hemodynamiky, nikoliv elektrické aktivity mozku (Bullmore & Sporns, 2009; Raj et al., 2012; Zhou et al., 2012).

Protože předmětem této práce není zabývat se metodami analýzy signálu rsFC (srov. Bullmore & Sporns, 2009; Buxton, 2009), nýbrž načrtnout teoretický rámec pro přemostění přístupu rsFC a neuropsychologického vyšetření kognitivní poruchy u PN, využili jsme pro tento postup teoretický rámec tzv. molekulárních „nexopatií“ (lat. nectere = spojovat) (Ahmed et al., 2016; Warren et al., 2012; Warren et al., 2013). Dle této teorie mohou sítě funkční konektivity představovat neinvazivní biomarker rozvoje proteinopatií způsobujících degenerativní změny mozku (srov. obr. 13). Hromadění patogenních proteinů vede ke změnám v nervové síti na molekulární, transmitterové a nervové úrovni, v tomto důsledku poté k poruše axonálních projekcí, axonálního transportu a signalizace, které vytvářejí specifický „rukopis“ v nervové síti dle typu patofyziologického modelu (AN, PN, bvFTLD, Creutzfeld-Jacobova nemoc ad.). Dle tohoto teoretického rámce bychom pak mohli na funkční úrovni analyzovat vztah mezi rsFC mozku pacientů s PN a typem jejich kognitivní poruchy, tj. mezi typem molekulární nexopatie na funkčně zobrazovací úrovni (rsFC u PN) a její behaviorální metrikou (PN-NK→PN-MKP→PN-D) (Bezdicek et al., 2018b; Schroeter et al., 2014; Warren et al., 2012; Warren et al., 2013).

Obr. 13

Model neurodegenerativního onemocnění (PN-D a DLB) a dysfunkce nervové sítě (nexopatie) ve vztahu ke kognitivní poruše (adaptováno dle Palop et al., 2006 a Warren et al., 2012)



model nemoci	asociovaný neurologický deficit	prevence či léčba
nemoc s Lewyho tělisky (zahrnuje DLB a PN-D)		
$\alpha$ -synuklein transgenní myš	motorické a non-motorické?	aktivní imunizace pro $\alpha$ -synukleinový peptid
myš s knock-out pro Parkin	motorické a non-motorické?	dosud neznámá

*Legenda.* U neurodegenerativních onemocnění dochází k akumulaci abnormálních proteinů v mozku, dysfunkci nervové sítě ve funkční konektivitě (nexopatii) a k neurologické poruše, která se asocjuje s patologickými znaky PN (Lewyho tělisky a Lewyho neurity); PN-D = Parkinsonova nemoc se syndromem demence; DLB = nemoc s Lewyho tělisky; červeně – nedopracované části z pohledu neuropsychologie PN.

### 5.10.1.1 Zobrazení funkční konektivity mozku (rsFC) u PN

rsFC umožňuje charakterizovat prostorově-časovou distribuci spontánních, koherentních fluktuací v BOLD signálu mezi časově korelovanými částmi mozku, tj. s nervovými sítěmi v klidovém stavu mozku (Damoiseaux et al., 2006). rsFC představuje u PN neinvazivní, zobrazovací modalitu mozku in vivo, a lze ji považovat za potenciální biomarker kognitivní

poruchy u PN, protože je schopna detekovat abnormality ve funkční konektivité dříve, než dojde k atrofii mozku (Amboni et al., 2015; Baggio et al., 2014; Baggio et al., 2015; Damoiseaux et al., 2006; Koshimori et al., 2016; Tessitore et al., 2012). Z hlediska významu pro normální kognitivní funkce se považuje síť DMN a FPN za nejdůležitější sítě funkční konektivity mozku (Filippi et al., 2013; Pievani et al., 2011). Pomocí rsFC se ukázalo, že zejména DMN, dále FPN vykazuje sníženou konektivitu u PN-NK (Ibarretxe-Bilbao et al., 2011; Tessitore et al., 2012; van Eimeren et al., 2009). Změny v DMN jsou typické pro PN-MKP už u de novo pacientů s PN bez dopaminergní léčby (Hou et al., 2016; Luo et al., 2015) či u pacientů se specifickým rizikovým fenotypem pro rozvoj PN-MKP, jako je chůzový „freezing“ (Canu et al., 2015). Dalšími uzly ve funkční nervové síti mohou být pravá SMA, levá anteriorní insula a DLPFC i pravý ncl. caudatus (Koshimori et al., 2016). U PN-D lze pozorovat selektivní snížení fronto-striatální konektivity v prefrontálním kortexu bilaterálně (Seibert et al., 2012). Dále předchozí „seed-based“ rsFC studie prokázaly sníženou konektivitu v DMN a vizuální síti u PN-D (Rektorova et al., 2012; Rektorova et al., 2014). Tyto změny v rsFC byly vázány na kognitivní změny, zpravidla na dysexekutivní deficit, ale i na vybavení z paměti a zrakově-prostorové schopnosti (Amboni et al., 2015; Baggio et al., 2014; Diez-Cirarda et al., 2018; van Eimeren et al., 2009).

## **6. Neurovědní syntéza: Propojení patofyziologických, strukturálních a funkčně-konektivistických nálezů s modelem kognitivní poruchy u PN**

PN-D se vyvine zpravidla do 10 let po klinickém začátku onemocnění (kumulativní prevalence 75–90 % pacientů s PN) (Aarsland & Kurz, 2010; Buter et al., 2008; Hely et al., 2008). Diagnostická kritéria pro PN-D jsou známá včetně neuropsychologického vyšetření pro stanovení kognitivní poruchy u PN-D (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007; Postuma et al., 2015), nicméně základním problémem stanovení PN-D na buněčné a patologické úrovni zůstává heterogenita faktorů způsobujících kognitivní poruchu u PN, kdy k PN-D přispívají nejen Lewyho tělíska a Lewyho neurity, ale i amyloidové senilní plaky a mikrovaskulární onemocnění mozku (Del Tredici & Braak, 2013; Halliday et al., 2014; Horvath et al., 2013; Irwin et al., 2012). Anatomická distribuce těchto patologických změn v mozku je u rozdílných pacientů s PN různá a nemusí nutně odpovídat klinickým projevům, např. 55 % pacientů s PN a dle Braaka ve stadiu 5–6 (s Lewyho tělísky v limbickém systému a neokortexu) nemělo projevy PN-D (Colosimo et al., 2003; Galvin et al., 2006; Parkkinen et al., 2008).

Z genetického hlediska zvyšuje riziko rozvoje PN-D hned několik genů: mutace v genu pro  $\alpha$ -synuklein (SNCA) a glukocerebrosidázu (GBA), alela genu pro apolipoprotein A4 (APOE4) a s mikrotubuly asociovaný tau protein (MAPT) H1 haplotyp (Halliday et al., 2014). Každý z nich zvyšuje riziko rozvoje PN-D jinými patofyziologickými mechanismy, např. pacienti s PN a alelou pro APOE4 projevují sníženou aktivitu dle fMRI v mediotemporálním laloku (MTL). PN homozygoti pro MAPT H1 projevují deficity ve zrakově-prostorových úlohách, zejména v rotacích objektů v prostoru, vázaných na posteriorní zrakovou síť (Nombela et al., 2014). Nové geny, o nichž se domníváme, že jsou příčinou rozvoje např. autosomálně recesivní PN s časným začátkem, jsou díky pokroku v genetickém testování v současnosti často objevovány, uvedme například nedávno objevený gen VPS13C (Schormair et al., 2018), jehož kognitivní endofenotyp však v rámci takto geneticky podmíněného typu PN není zatím znám.

V tomto přehledu bychom proto rádi stručně pojednali o heterogenním postižení fronto-striatálních, meso-kortikálních dopaminergních, kortikopetálních fronto-parietálních, medio-temporálních cholinergních a noradrenergických sítí v mozku, které lze prokázat pomocí změn funkční konektivity, změn v objemu částí mozku či hustotě GM, reaktivitou na

dopaminergní podnět či patofyziologickými a neuropatologickými změnami v mozku pacientů s PN. Jsme přesvědčeni, že pouze náčrtem těchto změn z pohledu kognitivní neurovědy lze konzistentně popsat, z jakých podmínek vzniká kognitivní porucha u PN, a do těchto znalostí zasadit jednotlivé analytické studie, které jsme k nim vytvořili (Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Gratwicke et al., 2015; Christopher & Strafella, 2013; Robbins & Cools, 2014).

## **6.1 Exekutivní dysfunkce u PN: porucha fronto-striálních, mesokortikálních dopaminergních a noradrenergických sítí**

Exekutivní/řídící funkce zahrnují několik psychických schopností: řešení problémů, plánování, změnu nastavení, udržení pravidla a sekvencování činnosti, inhibici činnosti, manipulaci s psychickými obsahy v pracovní paměti ad., jejichž definici a diagnostice jsme se věnovali v disertaci autora a detailně v jiných studiích (Bezdiček, 2014d; Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Dubois & Pillon, 1997). U PN je porucha exekutivních funkcí (tj. exekutivní dysfunkce) iniciálním příznakem rozvoje kognitivní poruchy u PN (Foltynie et al., 2004; Lees & Smith, 1983; Muslimovic et al., 2005) a bývá přítomna již v prodromální (premotorické) fázi onemocnění (Goldman et al., 2014). Exekutivní dysfunkce (možné zasažení pouze jednoho psychického exekutivního procesu) zpravidla přerůstá, progresivně se zhoršuje s rozvojem PN v dysexekutivní syndrom (zasažení dvou a více exekutivních procesů) a značí zvyšující se riziko konverze z PN-MKP do PN-D i přes malé procento zpětných konverzí do PN-NK (Biundo et al., 2014; Christopher et al., 2014; Janvin et al., 2005; Lee et al., 2013; Levy et al., 2002; Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012; Woods & Troster, 2003).

### **6.1.1 Exekutivní dysfunkce u PN: porucha fronto-striálních sítí**

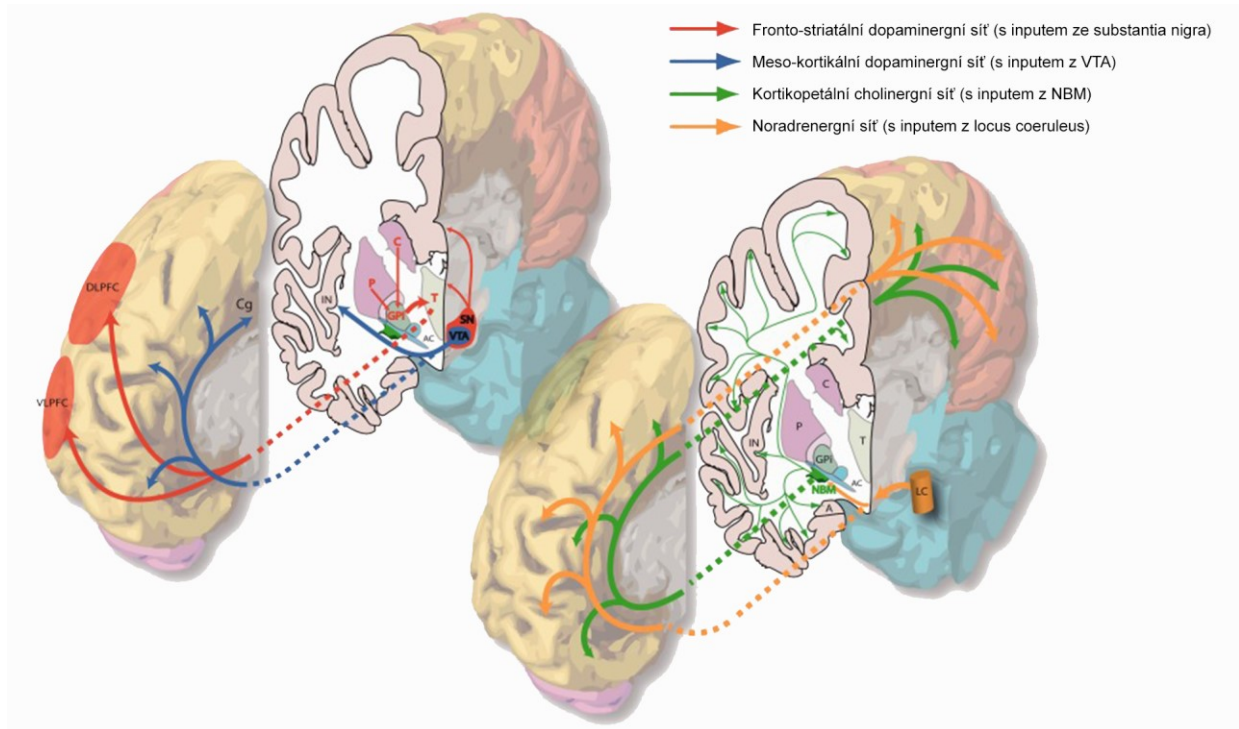
Prefrontální kortex se aktivuje při řešení řady úloh na exekutivní funkce (Fuster, 2008; Milner, 1982; Shallice, 1982). Více než 60 % projekcí ze specifických částí prefrontálního kortexu vede do striata (a dále až do cerebella) skrze paralelní, dopaminergně aktivované fronto-striální (Alexandrovny) smyčky (obr. 4, 14, 15 a 17) (Alexander & Crutcher, 1990; Alexander et al., 1986). Zobrazení hemodynamiky v mozku pomocí fMRI prokázalo hypoaktivaci

v rámci fronto-striálních smyček spojujících DLPFC, VLPFC, striatum a thalamus při úlohách na pracovní paměť a změnu nastavení (Au et al., 2012; Lewis et al., 2003; Monchi et al., 2004; Monchi et al., 2007). I u kontrol byla tato hypoaktivace přítomná pouze při ko-aktivaci striata, což naznačuje, že striální dysfunkce (spíše než frontální dysfunkce) je determinující faktor exekutivní dysfunkce u PN. Dopaminergní denervace totiž silně postihuje globus pallidus internus (GPI) a ncl. caudatus (Taylor et al., 1986). Tyto dvě struktury hrají hlavní roli dle zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) v poruše normální funkce fronto-striální sítě, která se posléze projevuje u PN v úlohách na plánování (Owen et al., 1995) či generování náhodných čísel (Dirnberger et al., 2005). Jiné studie prokázaly silné a významné korelace mezi dopaminergní denervací dle PET v ncl. caudatus (ale i v anteriorním putamen) a deficity v testech na střídání objektů či ve Stroopově zkoušce (na inhibici činnosti) (Bruck et al., 2001; Marie et al., 1999), kdy se deplece dopaminu v těchto částech mozku asociovala s PN-MKP u pacientů s de novo PN (Chung et al., 2018).

Tyto empirické studie vedly k rozvoji teorie kognitivní poruchy u PN jako fronto-striální dysexekutivního deficitu v důsledku dopaminergní deplece ve striatu (Dubois et al., 1994; Kehagia et al., 2013; Mortimer et al., 1982; Owen, 2004; Owen et al., 1995; Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012; Zgaljardic et al., 2003).

Obr. 14

*Hlavní subkortikální síť porušené u PN-D dle základních neurotransmiterů (upraveno dle Gratwicke et al., 2015)*

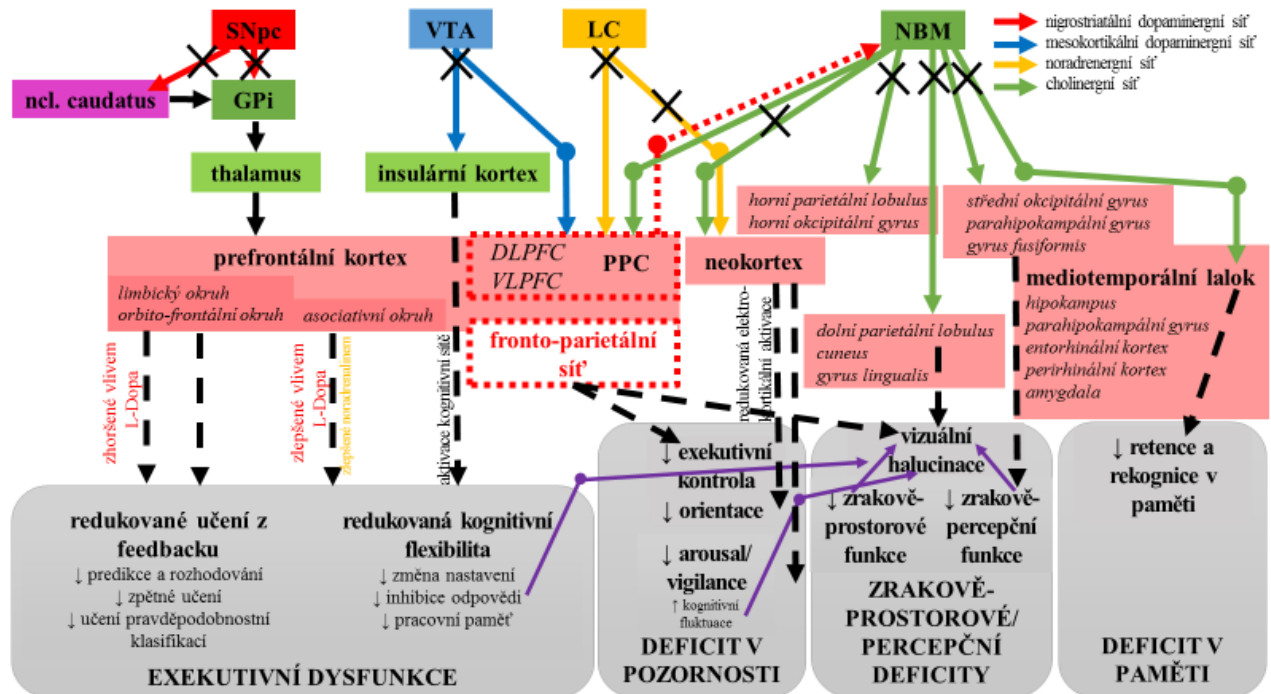


*Legenda.* A = amygdala; AC = anteriorní komisura; C = ncl. caudatus; Cg = gyrus cinguli; DLPFC = dorzolaterální prefrontální kortex; GPi = globus pallidus internus; IN = insulární kortex; LC = locus coeruleus; NBM = nucleus basalis Meynerti; P = putamen; SN = substantia nigra; T = thalamus; VLPFC = ventrolaterální prefrontální kortex; VTA = ventrální tegmentální area.



Obr. 15

*Hypotetický model nervových sítí poškozených u PN-D a rezultující kognitivní poruchy (upraveno dle Gratwicke et al., 2015)*



*Legenda.* Pevné šipky označují nervová spojení a barvy typ hlavního transmiteru v těchto spojiích. Přerušované šipky spojují patřičné dysfunkční nervové sítě s jejich kognitivními projevy. Fialové šipky naznačují, že dysregulace v jedné psychické funkci vede k rozvoji deficitu v jiné psychické funkci. Černé křížky naznačují poruchu nervové dráhy. Červené tečkované šipky reprezentují přímé projekce z prefrontálního kortexu do NBM, umožňují sestupnou kontrolu pozornosti přes fronto-parietální síť skrze aktivaci této sítě a jejích korových projekcí. Limbické, orbito-frontální a asociativní okruhy v prefrontálním kortexu odpovídají disociovatelným fronto-striatálním smyčkám dle koncepce Alexandra et al. (1986). Znázorněn je rovněž diferenciální vliv dopaminergního podnětu na exekutivní funkce (zhoršující učení z feedbacku a zlepšující kognitivní flexibilitu). Elektrokortikální aktivace odkazuje k desynchronizaci kortikálního EEG naznačujícího snížený arousal, který je odvislý od sníženého kortikopetálního cholinergního vstupu z NBM. Cholinergní vstup z NBM a noradrenergí z LC modulují sensorický kortex v orientaci na podněty a na pozornostní procesy. DLPFC = dorzolaterální prefrontální kortex; GPI = globus pallidus internus; LC = locus coeruleus; NBM = nucleus basalis (Meynerti); PPC = posteriorní parietální kortex; SNpc = substantia nigra pars compacta; VLPFC = ventrolaterální prefrontální kortex; VTA = ventrální tegmentální area.

### **6.1.2 Exekutivní dysfunkce jako důsledek degenerace mesokortikální dopaminergní sítě**

Nicméně poškození fronto-striatálního dopaminergního okruhu není u PN jediným faktorem dysexekutivního deficitu. U PN dochází k poškození i mesokortikální dopaminergní sítě, která vysílá vlákna z ventrální tegmentální oblasti (VTA) do nucleus accumbens a limbických podkorových struktur, dále do prefrontálního, insulárního a cingulátového kortexu (Oades & Halliday, 1987) (obr. 14 a 15). Dopamin z této sítě moduluje funkci prefrontálních D2 receptorů, jejichž integrita je nezbytná pro intaktní exekutivní funkce (Floresco & Magyar, 2006). Obzvláště insulární kortex se účastní úloh na kognitivní flexibilitu a zapojuje další kognitivní sítě (jedná se o informační „hub“ v mozku), jmenovitě fronto-parietální síť (Menon & Uddin, 2010). Léze insulárního kortexu u člověka vedly k poškození výkonu v úlohách na kognitivní flexibilitu (Hodgson et al., 2007). Post-mortem studie s pacienty s PN prokázaly degeneraci mesokortikální sítě (Javoy-Agid & Agid, 1980; Scatton et al., 1983), kdy pokračující selektivní ztráta neuronů v laterální části VTA vedla k rozvoji PN-D (Hall et al., 2014). In vivo PET studie prokázaly sníženou metabolickou aktivitu dopaminergní VTA sítě u PN (Ouchi et al., 1999; Yagi et al., 2010) se specifickou redukcí D2 receptorů v insulárním kortexu u pacientů s PN-MKP, která korelovala významně s výkonem v exekutivních testech (Christopher et al., 2014). Volumetrické studie prokázaly vztahy mezi atrofií insulárního kortexu a konverzí do PN-D (Lee et al., 2013; Melzer et al., 2012).

### **6.1.3 Exekutivní dysfunkce u PN jako důsledek ztráty kompenzačních mechanismů mezi transmitterovými sítěmi**

Exekutivní dysfunkce může vznikat rovněž jako ztráta kompenzačních mechanismů zajišťujících koordinaci fronto-striatální a mesokortikální dopaminergní sítě (obr. 15). Jaká je komunikace a kompenzační mechanismy těchto sítí je nejasné. Výsledky některých studií však naznačují dominantní roli poškození projekcí mesokortikální dopaminergní sítě do insulárního kortexu nasedající na poškození fronto-striatální sítě jako faktor vedoucí k rozvoji PN-D (Christopher et al., 2014). Např. hyperaktivace v insulární a fronto-parietální síti a současná hypoaktivace ve fronto-striatálním systému v obraze fMRI byla při úloze na změnu nastavení přítomna u pacientů s PN, ale ne u kontrol (Au et al., 2012). V jiné studii během úlohy na konceptualizaci autoři pozorovali nárůst BOLD signálu ve frontálním laloku (Monchi et al., 2007). Tato hypotéza předpokládá plný rozvoj exekutivní dysfunkce poté, co

kompenzační mechanismus mezi těmito dvěma dopaminergními systémy jedinec v rámci mozkové a kognitivní rezervy není schopen vyrovnat (Cools, 2006; Monchi et al., 2004).

#### **6.1.4 Exekutivní dysfunkce u PN jako důsledek degenerace non-dopaminergních mozkových sítí**

Administrace L-Dopa u pacientů s PN nevede ke zlepšení všech exekutivních funkcí (ve srovnání s tzv. OFF stavem, tj. po vyplavení L-Dopa metabolitů z organismu): nezlepšuje vyhledávání v paměti ve Sternbergově paradigmatu (Poewe et al., 1991), nenormalizuje psychomotorické tempo (Pillon et al., 1989), nezvyšuje kognitivní výkon u de novo pacientů s PN (Muslimovic et al., 2005), neupravuje poruchu v set shifting/změně nastavení (rozdělené pozornosti), zatímco navyšuje kapacitu pracovní paměti (reakční čas i přesnost odpovědi) (Lewis et al., 2005) a z hlediska behaviorálního při vysokých dávkách může vést k poruchám chování (DDS) (O'Sullivan et al., 2009). Celkově administrace L-Dopa nevede ke zlepšení aktivity tzv. kognitivní smyčky, tj. aktivaci ncl. caudatus v obraze fMRI, pokud pacienti v ON a OFF stavu vykonávají úlohu na změnu nastavení a plánování činnosti (WCST) (Jubault et al., 2009). Exekutivní dysfunkce se dále asociuje s některými variantami genotypu u PN: např. u COMT val 158 met genotypu u PN se příliš vysoké, ale i příliš nízké hladiny prefrontálního dopaminu významně asociují s exekutivní dyfunkcí (Foltynie et al., 2004; Nombela et al., 2014; Williams-Gray et al., 2007).

Obecně L-Dopa některé exekutivní a kognitivní funkce zlepšuje, jiné zhoršuje a na některé nemá vliv, kdy tyto poznatky lze shrnout pod tzv. hypotézu předávkování dopaminem: vzhledem k časovému a prostorovému průběhu deplece dopaminu u pacientů s PN, tak dávky externě dodaného dopaminu (L-Dopa) vedou k normalizaci jeho úrovně v dorsálním striatu, zatímco mohou vést k předávkování relativně intaktního striata ventrálního (Cools et al., 2001; Gotham et al., 1988; Swinson et al., 2000). Z hlediska funkčního zobrazení dle fMRI či PET L-Dopa nenormalizuje aktivaci kognitivního okruhu tak, jako tomu je u okruhu motorického (Cools, 2006; Huang et al., 2008; Jubault et al., 2009). Medikace L-Dopa vede ke zlepšení funkcí propojených s dorsálním striatem, jako je změna nastavení, ale zhorší kognitivní funkce závislé na ventrálním striatu, jako je citlivost k odměně a učení závislé na odměně a rozhodování (Cools et al., 2001; Cools et al., 2003; Gotham et al., 1988; MacDonald et al., 2011; Swinson et al., 2000).

Z tohoto přehledu také vyplývá, že na kognitivním deficitu u PN mají podíl i jiné transmitterové systémy, než je pouze dopaminergní (Zgaljardic et al., 2003). Projekce

noradrenergí sítě z locus coeruleus do thalamu, amygdaly a kortexu (obr. 14 a 15) jsou u PN rovněž narušené (Bertrand et al., 1997; Scatton et al., 1983; Sitte et al., 2017). Rozsah ztráty neuronů v noradrenergí sítí koreluje s rozvojem PN-D (Cash et al., 1987; Del Tredici & Braak, 2013; Zweig et al., 1993). Noradrenalin (NA) zvyšuje responzivnost neuronů a nejspíše umožňuje vyšší kognitivní flexibilitu (Vazey & Aston-Jones, 2012), přičemž porucha noradrenergí sítě vede k poruše kognitivní flexibility, která souvisí se schopností změny nastavení, inhibice odpovědi a pracovní paměti (Bedard et al., 1998; Cools, 2006; Riekkinen et al., 1999).

Dále existuje řada důkazů, že u PN-D dochází k degeneraci rovněž cholinergního systému: na základě PET studií dochází u PN-D k 30% snížení ve vazbě ligandu na cholinergní receptory ve srovnání s 10% snížením u PN-NK (Hilker et al., 2005). Dále u PN-D lze prokázat značnou denervaci NBM, které je vysoce aktivní v aktivaci pozornostních funkcí. Denervace NBM vede k významnému snížení dostupnosti acetylcholinu (ACh) na synaptické šterbině, posléze k degeneraci cholinergní sítě u PN-D (Bohnen et al., 2003; Gratwicke et al., 2013; Kuhl et al., 1996). Z funkcí významně závislých na integritě cholinergní sítě jmenujme u PN-D zejména poruchu pracovní paměti a inhibice odpovědi (Bohnen et al., 2006). Níže se snažíme podat přehled postižení dalších transmitterových systémů a precizovat jejich vliv na psychické funkce u PN-D.

### **6.1.5 Porucha pozornosti u PN: role fronto-parietální kortikopetální cholinergní a noradrenergí sítě**

Pozornost je psychická funkce, která pro komplexnost svých mechanismů zahrnuje několik subsystémů: (i) exekutivní kontrolu, (ii) orientaci a (iii) bdělost (Petersen & Posner, 2012; Posner & Dehaene, 1994; Posner & Petersen, 1990). Exekutivní kontrola alokuje pozornostní zdroje k podnětům pro vzestupné zpracování informací, aby docházelo k jejich dalšímu zpracování v exekutivních funkcích, srov. 6.1 (Kastner & Ungerleider, 2000). Orientace zahrnuje nasměrování pozornosti k podnětům zevního i vnitřního prostředí, zatímco jiné podněty jsou vynechány či opomíjeny. Mechanismem orientace je tzv. Pavlovův orientačně-pátrací „reflex“ označovaný v kognitivní psychologii jako „attentional capture“, který lze definovat jako automatické nasměrování pozornosti na vzestupný podnět z prostředí, který se jeví jako nejvíce salientní, tj. obsahuje nejvíce informací k adaptaci na prostředí (Desimone & Duncan, 1995; Moore & Zirnsak, 2017). Bdělost znamená vysokou úroveň arousalu

a „vigilance“ (bdělé pozornosti), což můžeme chápat jako schopnost udržovat arousal po delší dobu na takové úrovni. Vigilance umožňuje rychlejší orientaci v prostoru a reakční časy, protože nespecificky nabuzuje neokortex (Luria 1973; Petersen & Posner, 2012).

Deficity v pozornosti jsou u PN časté již od raných fází onemocnění, což lze zaznamenat obzvláště v testech na zaměřenou sluchovou a zrakovou pozornost, jako je Test cesty A i B (TMT-A, TMT-B), opakování čísel popředu či Stroopova zkouška, zejména interferenční podmínka (Bezdicek et al., 2017d; Muslimovic et al., 2005; Williams-Gray et al., 2008). I pacienti s PN bez syndromu demence projevují deficity ve vizuální a sluchové pozornosti (Bezdicek et al., 2017d; Poliakoff et al., 2003; Sharpe, 1992; Wright et al., 1990), kdy u PN-D se tyto deficity prohlubují a progredují i do fluktuací v bdělosti s významným vlivem na další kognitivní schopnosti a IADL, a tedy i na kvalitu života (Ballard et al., 2002; Bronnick et al., 2006). Pokusím se nyní vytvořit přehled dysfunkcí základních nervových systémů, které vedou k poruše pozornosti u PN (srov. obr. 15 a 16) (Gratwicke et al., 2015).

#### **6.1.5.1 Dysfunkce ve fronto-parietální síti vede k poruše „sestupné“ pozornostní**

##### **kontroly**

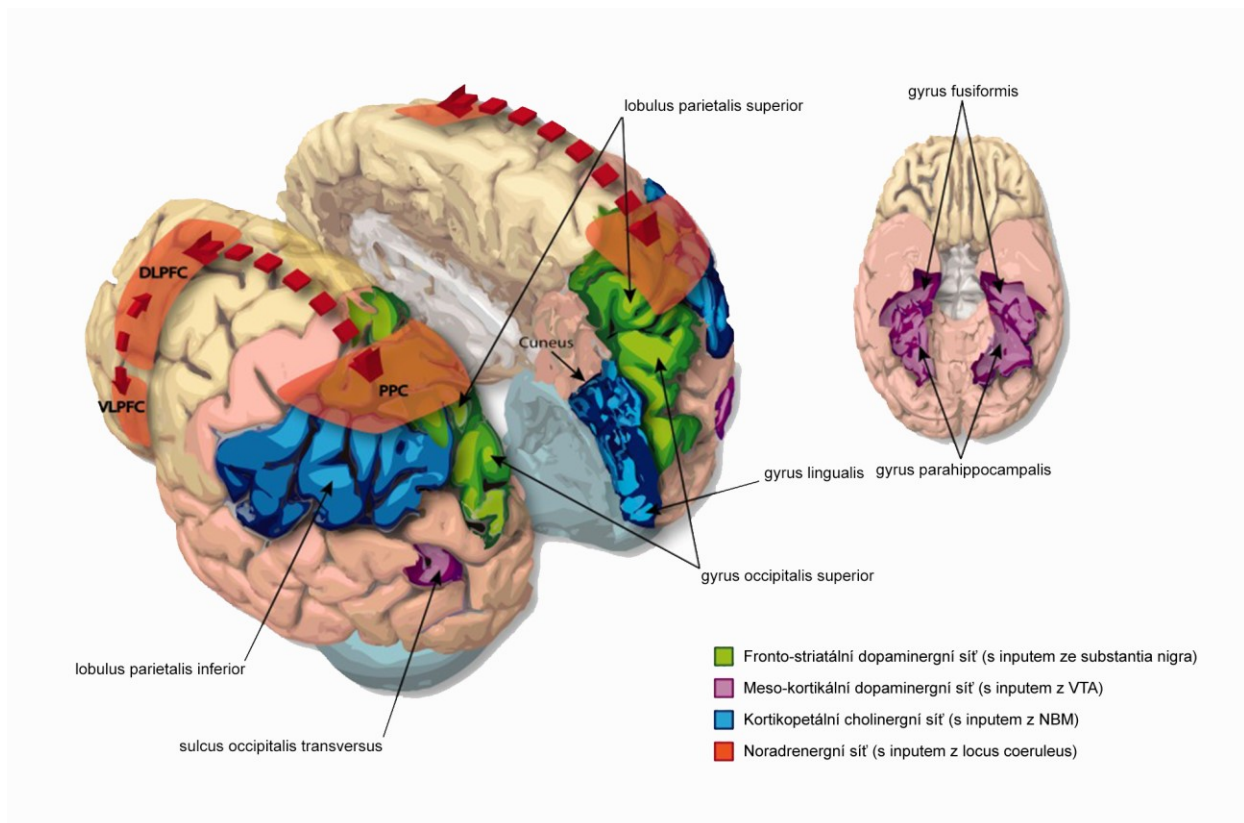
Změny v nastavení pozornosti závisí na „sestupných“ (top-down) signálech vznikajících v rámci fronto-parietální sítě, které zahrnují prefrontální a posteriorní parietální kortex (obr. 15 a 16). Role prefrontálního kortexu spočívá v modulaci aktivity v této síti podle náročnosti řešené úlohy a aktivuje se primárně při vzestupném zpracování podnětů ze senzorickeho kortexu, zatímco parietální kortex je aktivnější při sestupném, volném zpracování informace (Buschman & Miller, 2007; Kastner & Ungerleider, 2000; Posner & Dehaene, 1994).

Funkční zobrazovací studie s fluorodeoxyglukózou (FDG-PET) prokazují významný hypometabolismus glukózy v prefrontálním a parietálním kortexu (přesněji v temporo-parieto-okcipitální junkci, v mediálním parietálním a inferiorním temporálním kortexu) u PN-MKP / PN-D oproti zdravým kontrolám (Buschman & Miller, 2007; Hosokai et al., 2009; Huang et al., 2008; Huang et al., 2007; Liepelt et al., 2009; Yong et al., 2007). VBM-MRI a difuzní vážení (DTI-MRI) prokázaly významnou atrofii šedé hmoty a změny ve struktuře WM u PN-D zejména ve fronto-parietálním kortexu (Burton et al., 2004; Hattori et al., 2012; Lee et al., 2010; Melzer et al., 2012; Song et al., 2011; Summerfield et al., 2005). Gonzalez-Redondo et al. (2014) dále prokázal, že progresivní vzorec hypometabolismu následovaný atrofií ve frontálním a parietálním kortexu vede ke kognitivnímu deficitu u PN. Tento vzorec atrofie

koreluje s výkonem v testech na exekutivní funkce, jako je TMT-B (srov. obr. 19), a lze jej efektivně použít pro odhad nízkého výkonu v těchto testech (Huang et al., 2007). fMRI studie prokazují aktivaci fronto-parietální sítě v úlohách na změnu nastavení a sníženou aktivaci v těchto sítích s prohlubujícím se kognitivním deficitem od PN-MKP do PN-D, obzvláště v prefrontálním kortexu ve (volní) změně nastavení pozornosti (Rowe et al., 2002; Williams-Gray et al., 2008). Existuje tedy značná evidence o tom, že dysfunkce fronto-parietální sítě vede k rozvoji kognitivní poruchy u PN, kdy u PN-D je významně postižena zejména volní, sestupná modulace pozornosti (Gratwicke et al., 2015).

Obr. 16

*Porucha hlavních kortikálních sítí u PN-D (upraveno dle Gratwicke et al., 2015)*



*Legenda.* zelená a fialová: oblasti kortikální atrofie asociované se zrakově-prostorovými a zrakově-percepčními deficity u PN-D; modrá: místa kortikální atrofie asociovaná s přítomností vizuálních halucinací u PN-D; červená: kortikální oblasti hypoaktivované ve fronto-paietální pozornostní síti u PN-D. Kortikální oblasti znázorněné dle Allenova atlasu mozku (Allan Brain Atlas) a manuálně překreslené na 3D obrázek; míra atrofie je individuální (nesymetrická) a závislá na intraindividuální variabilitě mozku každého pacienta; cerebellum odstraněno v inferiorním pohledu po lepší znázornění gyrus fusiformis; DLPFC = dorzolaterální prefrontální kortex; NBM = nucleus basalis Meynerti; PPC = posteriorní parietální kortex; VLPFC = ventrolaterální prefrontální kortex; VTA = ventrální tegmentální area.

### **6.1.5.2 Dysfunkce v cholinergní a adrenergní síti vede k poruše „vzestupné“ pozornostní kontroly**

Orientace pozornosti je aktivována primárně vzestupnými podněty, které moduluje primárně NBM v substantia innominata (Sarter et al., 2005). Toto jádro tvoří z více než 90 % cholinergní neurony a jejich projekce zásobují Ach kůru mozkovou (tzv. kortikopetální cholinergní inervace), dále hipokampus a amygdalu (Gratwicke et al., 2013; Mesulam et al., 1983; Mufson et al., 2003)(obr. 14 a 15). Aktivace sítě NBM vede k nárůstu hladiny Ach v příslušném korovém centru, ke zvýšení poměru informace–šum u salientních podnětů, a tím ke zvýšení aktivace jejich nervových reprezentací (Bentley et al., 2011; Goard & Dan, 2009; Pinto et al., 2013; Soma et al., 2013). NBM facilituje tento proces a zajišťuje detekci salientních podnětů tak, aby došlo k aktivaci fronto-parietální pozornostní sítě a jejich pozornostnímu zpracování (Buschman & Miller, 2007; Sarter et al., 2006). Animální model nám umožnil prokázat, že zesílení signálu pomocí Ach modulace z NBM vede ke generování evokovaných potenciálů (EP) měřitelných pomocí elektroencefalografie (EEG) (Nguyen & Lin, 2014). Na EEG lze tyto charakteristiky měřit jako negativní změnu signálu 80–100 ms po prezentaci nepredikovatelného podnětu (N1 EP), a považujeme je za elektrofyziologický korelát orientace pozornosti (Hillyard et al., 1973).

NBM u PN degeneruje, když je ztráta neuronů dle neuropatologických nálezů cca 32 % u PN-NK a až 54–70 % u PN-D, tak dochází k asociaci s prokazatelnou kognitivní poruchou (Gaspar & Gray, 1984; Hall et al., 2014; Perry et al., 1985; Whitehouse et al., 1983). Tyto nálezy jsou kongruentní i u PET a VBM-MRI studií, které prokazují snížení počtu cholinergních receptorů a jejich vazebných schopností, jakož i atrofii NBM (Bohnen et al., 2006; Hanyu et al., 2002; Hilker et al., 2005; Choi et al., 2012; Shimada et al., 2009). Z těchto výsledků lze odvodit, že rozvrat schopnosti NBM zvyšovat signál ve vzestupném zpracování informace je příčinou poruch orientace pozornosti u PN-D (Sarter et al., 2005). Dále prefrontální kortikální projekce moduluje aktivitu cholinergních vstupů a představují nejspíše současně komponentu fronto-parietální sestupné pozornostní sítě. V závislosti na typu podnětu a charakteristikách pozornostní úlohy NBM síť moduluje sestupné i vzestupné zpracování informace (Bentley et al., 2011; Sarter et al., 2006). Degenerace NBM u PN-D tak má za důsledek nejen poruchu orientace pozornosti, ale i poruchu exekutivní kontroly pozornosti (obr. 15).

K tomu je nutné přiřadit aktivaci noradrenergního vzestupného systému v orientaci pozornosti (Aston-Jones et al., 1999). Noradrenergní transmitterový systém u PN-D rovněž progresivně degeneruje. Prokážeme to např. administrací selektivního alfa-1 noradrenergního agonisty naphthoxazinu pacientům s PN-MKP, kdy se tito pacienti zlepšují v orientaci pozornosti dle vlny N1 v EP (Bedard et al., 1998). To naznačuje u PN-D nedostatečnou noradrenergní vzestupnou modulaci orientace pozornosti z locus coeruleus, nicméně interakce s cholinergním systémem a jejich kombinovaný vliv na poruchu orientace pozornosti u PN-D je dosud nejasný (obr. 16) (Gratwicke et al., 2015).

### **6.1.5.3 Zpomalené kortikální rytmy v EEG a vliv na vigilanci a fluktuaci pozornosti**

Do NBM dále vedou aferentní noradrenergní projekce z locus coeruleus (obr. 15) a glutamatergní aferentní projekce z retikulární formace. NBM tak představuje extrathalamické převodní centrum do kortexu a limbického systému. NBM hraje tedy významnou roli i v pozornostním systému bdělé pozornosti a arousalu (Jones, 2004; Szymusiak, 1995). NBM cholinergní projekce jsou přímo schopny desynchronizovat neokortikální EEG, kdy změni pomalé, synchronizované delta vlny (0,5–4 Hz) na rychlé beta a gama vlny (13–30 Hz a 30+ Hz), které jsou behaviorálně typické pro arousal (Kalmbach et al., 2012; Lee et al., 2005; Metherate et al., 1992). EEG za bdělého stavu u pacientů s PN-D ukazuje konzistentně vyšší kortikální delta vlny, které se zvyšují s rozvojem kognitivní poruchy od PN-NK přes PN-MKP až do PN-D (Caviness et al., 2007; Neufeld et al., 1994; Soikkeli et al., 1991). Administrací IACh, jako je rivastigmin, lze dosáhnout u PN zvrácení těchto kortikálních rytmů do normálních pásem (měřeno magnetoencefalografií) (Bosboom et al., 2006). Dále v animálním modelu (hlodavci s lézemi v NBM) se projevuje podobná zpomalená delta aktivita a současně behaviorálně tito hlodavci trpí sníženým arousalem, až kómatem (Buzsaki et al., 1988; Fuller et al., 2011). Z toho vyplývá, že u PN-D v důsledku NBM cholinergní dyfunkce dochází nejspíše k progresivní elektrokortikální depresi (obr. 15).

Dále pacienti s PN-D a významnými kognitivními fluktuacemi (měřenými pomocí klinické škály kognitivní fluktuace (Clinician Assessment of Fluctuation Scale) oproti PN-D bez fluktuací projevují pseudocyklické vzorce pomalých vln delta, theta a pre-alfa (1–7,9 Hz) (Bonanni et al., 2008). Existuje proto domněnka, že podkladem kognitivních fluktuací u PN-D jsou stavy vyššího a nižšího kortikálního arousalu mediované poškozenými projekcemi NBM,



kteří tvoří jejich patofyziologický podklad. Mechanismus vzniku a generování těchto rytmů však zatím není dobře objasněno (Gratwicke et al., 2015).

## **6.2 Neuropsychologické vyšetření pozornosti u PN**

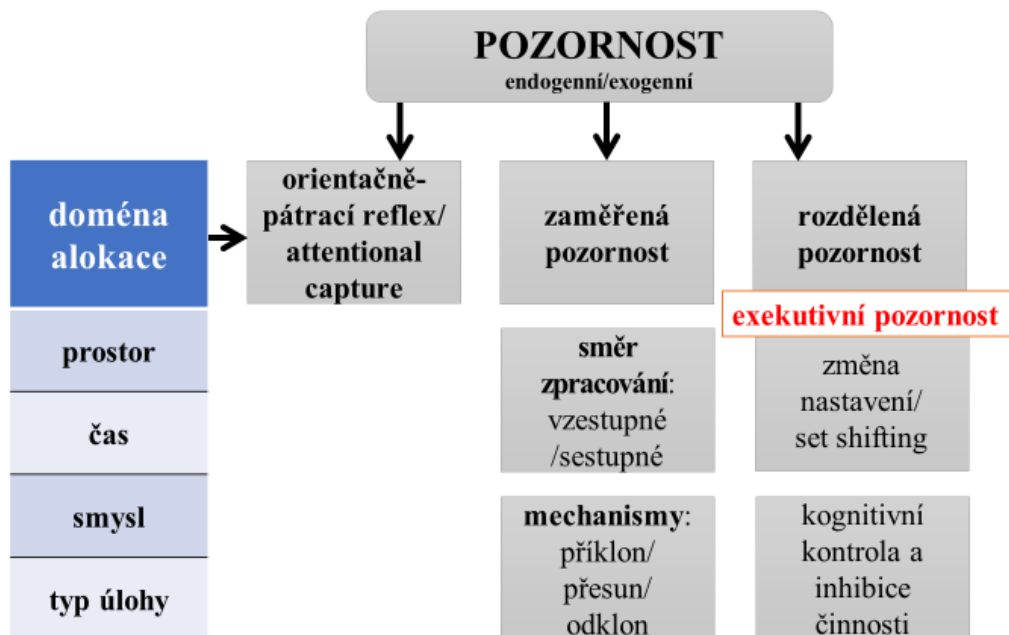
V neuropsychologickém vyšetření pozornosti u PN je z diferenciálnědiagnostického pohledu cílem zachytit možné pozornostní deficity ve vazbě na rozvoj poruchy pozornosti v důsledku rozvoje postižení mozku u PN, jak bylo precizováno v předchozích kapitolách (srov. 6.1.5 *passim*). V našem teoretickém rámci se budu pro rozsah striktně držet metod navržených pro vyšetření poruch pozornosti u PN-MKP a PN-D, které zahrnují následující testy: WAIS-IV (nebo WAIS-III) Řazení čísel a pímen, Opakování čísel pozpátku, Symboly – Kódování a Test cesty a Stroopův test (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012). Z teoretického hlediska se budeme držet rámce tzv. exekutivní pozornosti či také exekutivní kontroly, který nejčastěji slouží jako model pro vysvětlení pozornostní poruchy u PN (Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Petersen & Posner, 2012; Posner, 2012; Posner & DiGirolamo, 2000; Posner & Petersen, 1990; Shallice, 1988).

### **6.2.1 Model pozornosti**

Obr. 17 zachycuje popisné schéma druhů, podmínek a mechanismů pozornosti: orientačně-pátrací reflex, zaměřenou a rozdělenou pozornost; dále modalities pozornosti: exogenní (zaměřenou na vnější prostor, tj. mimotělové podněty) a endogenní (zaměřenou na detekci tělových podnětů); směr zpracování informace (vzestupný vs. sestupný pozornostní proud); modalities prostředí, ve kterých pozornost detekuje podněty: prostor, čas, pozornost dle smyslových modalit: zraková, sluchová, čichová, hmatová, chuťová pozornost a dle typu pozornostní úlohy; exekutivní pozornost: inhibice činnosti, exekutivní kontrola činnosti (monitorování), změna nastavení mezi podněty (set shifting), přepínání mezi podněty (mentální flexibilita).

Obr. 17

*Psychologický model pozornosti (volně adaptováno dle Posner, 2012)*



Dle M. Posnera existují tři pozornostní systémy v mozku (obr. 18), které provazuje se třemi transmitterovými systémy, funkční konektivitou a specifickými pozornostními funkcemi, které plní: systém pro arousal a vigilanci (lokalizovaný primárně v mozkovém kmeni); systém pro orientaci (lokalizovaný v parietálním kortexu); systém exekutivní pozornosti (lokalizovaný ve frontálním a předním cingulátovém kortexu) (Posner & Dehaene, 1994).

Obr. 18

*Neurovědní model pozornosti (volně adaptováno dle Posnera a Rothbartové, 2007)*

Funkce	Neuroanatomická struktura	Modulátor (transmitterový systém)
<b>bdělost</b>	ARAS locus coeruleus pravý frontální a parietální kortex	noradrenalin
<b>orientace</b>	temporoparietální junkce frontální oční pole horní colliculus	acetylcholin
<b>exekutivní pozornost</b>	BG anteriorní cingulátový kortex prefrontální kortex	dopamin

*Legenda.* Jednotlivé pozornostní systémy lze vztáhnout k typickým patofyziologickým modelům onemocnění, které je postihují, např. u PN je typické postižení primárně systému exekutivní pozornosti, ale i dalších systémů (srov. 6.1.5).

i) **Systém pro arousal a vigilanci:** vychází z klasické práce o roli mozkového kmene a ascendentního retikulárního aktivačního systému (ARAS) pro uchování vigily a nespecifického arousalu v reaktivitě a aktivaci zejména vyšších etáží CNS, především neokortexu (Moruzzi & Magoun, 1949). Důkazy, že tzv. tonická bdělost hraje roli ve vyšších úrovních pozornosti (např. zaměřené a rozdělené pozornosti) pochází z řady experimentů, např. s reakčními časy v průběhu cirkadiánního rytmu. Reakční časy jsou obvykle delší časně z rána, aby posléze byly nejkratší, ale s postupujícím dnem se opět prodlužovaly až do noci (Posner, 1975). Tyto změny v tonické bdělosti jsou významně modulované tělesnou teplotou a hladinou kortizolu, které dovedou nespecificky tonizovat vyšší etáže CNS v jejich aktivaci a reaktivitě na podněty, kdy vigilance je závislá dle lezionálních i zobrazovacích studií zejména na integritě neokortexu v pravé hemisféře (Petersen & Posner, 2012; Posner & Petersen, 1990).

ii) **Systém pro orientaci:** jeho funkcí je selektovat vjemy dle preference místa či modality, odkud jsou vysílány. Úkolem systému pro orientaci pozornosti je upřednostnit smyslový vstup výběrem modality smyslu (zrak, sluch, čich, chuť a hmat) a její zdroj (lokalizaci). Na základě zobrazovacích studií dnes víme, že systém pro orientaci je závislý na integritě fronto-parietální pozornostní sítě, ve které se účastní v orientaci vizuální pozornosti z frontálního kortexu zejména frontální oční pole, dále i posteriorní parietální kortex (Corbetta et al., 1998; Hubbard et al., 2005; Lindner et al., 2010; Thompson et al., 2005).

iii) **Systém exekutivní pozornosti:** hlavním pozornostním procesem je detekce cílového podnětu, nicméně detekce cíle (obzvláště dvou a více podnětů současně) produkuje interferenci, která celý systém zpětně zpomaluje (Duncan, 1980). Souvisí to s omezenou kapacitou pozornosti, která se zpravidla nazývá ohnisko pozornosti. Tento proces je předpokladem vědomí a aktivuje zejména přední cingulátový kortex (ACC), aby aktivoval další části mozku pro vědomé prožívání (Dehaene & Changeux, 2011). ACC je přednostně aktivován také při rozhodování konfliktních podnětů (facilitace jedné – potentní a inhibice – konkurující odpovědi) (Botvinick et al., 2001). Obecně systém exekutivní pozornosti hraje významnou roli jako jedna ze základních komponent modelů exekutivních funkcí, např. supervizního pozornostního systému (SAS) (Shallice, 1988).

## 6.2.2 Porucha pozornosti u PN dle testových metod

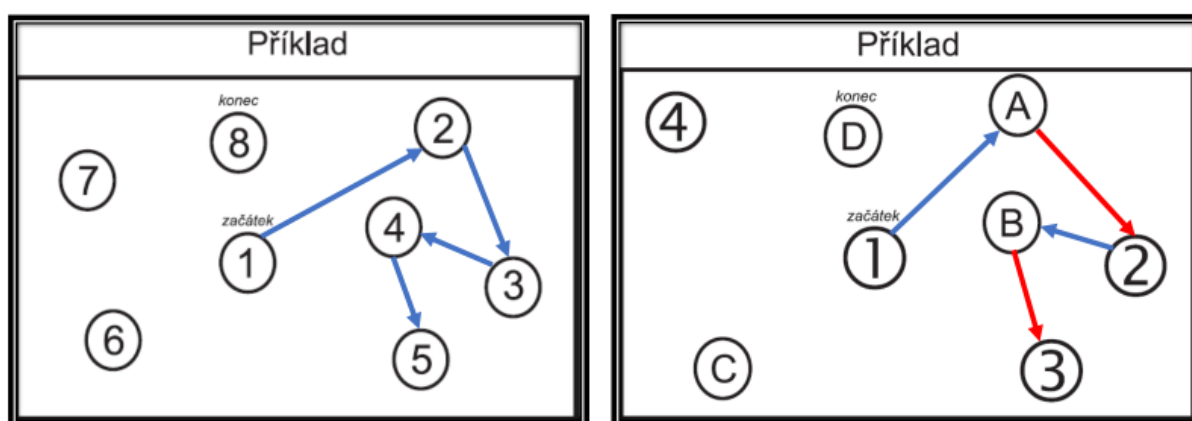
V praxi klinického neuropsychologa je vyšetření pozornosti omezeno na metody, které byly experty na pozornostní deficit u PN vybrány jako nejcitlivější měřítka, zejména pro stadia vývoje spektra kognitivní poruchy u PN ve smyslu PN-NK→PN-MKP→PN-D na tzv. úrovni měření II, tj. na úrovni komplexní neuropsychologické baterie (Dubois et al., 2007; Litvan et al., 2012).

**Test cesty (Trail Making Test; TMT):** tento test má za úkol (za předpokladu intaktní motoriky horních končetin a zraku) v první části měřit psychomotorické tempo, zaměřenou vizuální pozornost (obr. 19A) a v druhé části rozdělenou vizuální pozornost a exekutivní kontrolu, přesněji kognitivní flexibilitu a změnu nastavení (obr. 19B) (Arbuthnott & Frank, 2000; Jacobson et al., 2011; Kortte et al., 2002; Reitan & Wolfson, 1985).

Z hlediska neuropsychologického vyšetření u PN se TMT doporučuje (a používá) jako jedno z měřítek pro diagnostiku pozornosti na úrovni II (Litvan et al., 2011; Litvan et al., 2012; Marras et al., 2013). TMT totiž disponuje prediktivní validitou pro diagnózu PN-MKP (Biundo et al., 2013) a často se využívá pro výzkum PN-MKP (Aarsland et al., 2010; Bezdicek et al., 2017a; Bezdicek et al., 2017b; Broeders, et al., 2013; Kalbe et al., 2016; Muslimovic et al., 2005; Santangelo et al., 2015).

Obr. 19

*Ukázka principu Testu cesty (část A vlevo; část B vpravo)*



*Legenda.* TMT-A: modré šipky naznačují způsob správné administrace; TMT-B: modrá šipka (set číslo–písmeno), červená šipka (set písmeno–číslo), které vyžadují neustálou změnu mezi nastavením podnětů.

**Stroopův test** je rovněž test řady psychických funkcí v závislosti na podmínce testu (MacLeod, 1991; Stroop, 1992). Aktivuje ve standardní verzi testu v první podmínce především percepci (diskriminaci barev), v druhé podmínce čtení slov (barev) a v třetí podmínce (interferenční) pojmenování barvy oproti čtení slova (proband má za úkol jmenovat barvy slov, které jsou vyznačeny odlišnou barvou než je jejich význam, např. červená). Poslední podmínka se považuje za klíčovou pro diferenciální diagnostiku kognitivní poruchy, zejména exekutivní dysfunkce. Vedle vizuo-motorické koordinace (sakády), motoriky mluvidel a zaměřené vizuální pozornosti klade značné nároky také na tzv. vliv interference (konflikt mezi poloautomatickým čtením slova a diskriminací barvy) a na inhibici podnětu (inhibovat čtení a facilitovat diskriminaci barvy) (Strauss et al., 2006).

U PN Stroopův test disponuje prediktivní validitou pro diagnostiku PN-MKP (Santangelo et al., 2015). Používá se jako jedna ze základních metod pro diferenciální diagnostiku zaměřené vizuální pozornosti (první dvě podmínky), ale ve třetí podmínce především pro diagnostiku vlivu interference a schopnosti inhibice podnětu jako základních procesů exekutivních funkcí (Aarsland et al., 2010; Bezdicek et al., 2015a; Kudlicka et al., 2011; Litvan et al., 2011; Litvan et al., 2012; Mamikonyan et al., 2009; Muslimovic et al., 2005).

Pro rozsah habilitační práce se u testů, které nejsou součástí komentáře k originálním studiím, omezím na nejn nutnější informace.

**Opakování čísel pozpátku** je test sluchové pracovní paměti (ve standardizované podobě je to součást subtestu Opakování čísel z Wechslerovy inteligenční škály pro dospělé (WAIS-III)), kdy proband má za úkol opakovat pozpátku nahlas předříkanou sekvenci čísel se zvyšující se obtížností (Wechsler, 2010). Zpravidla se začíná na třech číslech, např. 2-8-6 má proband zopakovat jako 6-8-2. Předpokládá se, že tato úloha vyžaduje uložení sekvence do tzv. pracovní paměti, její rekonstrukci v opačném pořadí (schopnost udržet mentální set) a produkci této sekvence ve správném pořadí, což aktivuje v modelu pracovní paměti tzv. fonologickou smyčku (Baddeley, 2003, 2012). Opakování čísel pozpátku se standardně používá v diferenciální diagnostice poruchy sluchové pracovní paměti u PN-MKP (Aarsland et al., 2010; Biundo et al., 2013; Hoops et al., 2009; Kalbe et al., 2016; Litvan et al., 2011; Litvan et al., 2012; Mamikonyan et al., 2009; Muslimovic et al., 2005). **Test řazení čísel a pímen** je další alternativou k Opakování čísel pozpátku (je rovněž standardní součástí WAIS-III, kdy proband má za úkol seřadit soubor z čísel za sebou v pořadí nejdříve čísla vzestupně, posléze písmena alfabeticky, např. 6-F-2-B jako 2-6-B-F) (Wechsler, 2010). Tento

test je pro pacienty s PN vysoce obtížný a zatěžuje primárně fonologickou smyčku v pracovní paměti (Marras et al., 2013).

**Symbols – Kódování** je subtest na psychomotorické tempo, zaměřenou vizuální pozornost a pracovní paměť (za předpokladu intaktní motoriky horních končetin a zraku), který je rovněž součástí WAIS-III (Wechsler, 2010). Proband má před sebou tabulku, kde se párují čísla se znaky (celkem devět párů čísel + znaků), např. pod číslem 9 se v okénku nachází znaménko = a proband co nejrychleji tyto znaky vepisuje pod čísla v tabulce po dobu 120 vteřin (políčka pro znaky jsou volná). Tento subtest, ač je jistě značně ovlivnitelný motorickými projevy u PN (obdobně jako TMT), je citlivý a je standardně doporučován jako měřítko vizuální zaměřené pozornosti a tzv. psychomotorického tempa v diferenciální diagnostice PN-MKP (Litvan et al., 2011; Litvan et al., 2012; Muslimovic et al., 2005).

### 6.2.3 Publikované práce

#### 6.2.3.1 TMT a jeho diagnostická přesnost pro poruchu pozornosti u PN (Bezdicek et al., 2017c)

##### *Úvod*

Test cesty (TMT) je pravděpodobně nejpoužívanější test na vizuální zaměřenou pozornost (část A; TMT-A) a rozdělenou pozornost / změnu nastavení (část B; TMT-B) v neuropsychologii (Rabin et al., 2005). Dále je TMT-A doporučeno na úrovni II jako jedna ze základních zkoušek pro psychickou funkci: pozornost a pracovní paměť; TMT-B jako zkouška pro psychickou funkci: řídicí/exekutivní funkce v diagnostice PN-MKP dle kritérií IPMDS (Litvan et al., 2012). Nicméně normativní data pro osoby vyššího věku z české populace byla do této doby nedostupná a dále chyběla studie klasifikační přesnosti TMT pro diagnostiku PN-MKP (Bezdicek et al., 2012).

##### *Cíle práce*

Cílem této studie bylo poskytnout údaje o klasifikační přesnosti TMT-A a TMT-B pro diagnostiku PN-MKP oproti PN-NK i věkově vázaným kontrolám (KS) a poskytnout normativní data pro TMT na české populaci osob vyššího věku (> 60 let).

### *Soubor a metodika*

V této studii jsme vyšetřili celkem 125 pacientů s PN dle kritérií UKPDSBB (Hughes et al., 1992). 77 pacientů jsme dle kritérií IPMDS klasifikovali jako PN-MKP na úrovni II a 48 jako PN-NK (bez užití TMT pro zamezení cirkularity diagnostické klasifikace). Dále jsme baterií UDS a TMT vyšetřili 528 osob vybraných nenáhodným způsobem z české populace a pro minimalizaci vlivu věku je rozdělili pro normativní údaje do věkových kohort: 60–64 let, 65–69 let a 70–74 let, dále 75–79 let, 80–84 let a 85–96 let.

### *Hlavní výsledky*

Časový skór TMT-A ( $r = 0,432$ ;  $p < 0,01$ ) i TMT-B ( $r = 0,390$ ;  $p < 0,01$ ) vykazuje pozitivní korelace s věkem, ale negativní korelace se vzděláním ( $r = -0,348$ ;  $p < 0,01$ ) a ( $r = -0,296$ ;  $p < 0,01$ ), ale žádný ze skórů se neváže na pohlaví. Poskytují vážené normativní T-skóry, které minimalizují efekt demografických proměnných. TMT-A i TMT-B disponují vysokou diskriminační validitou pro odlišení PN-MKP od PN-NK (všechna  $p < 0,05$ ), nicméně klasifikační přesnost byla optimální, tj.  $AUC > 80 \%$ , pouze pro TMT-B v klasifikaci PN-MKP vs. KS, zatímco klasifikace pomocí TMT-A i TMT-B v případě PN-MKP vs. PN-NK byly nedostatečné ( $AUC < 80 \%$ ).

### *Komentář*

Vytvořili jsme normativní data pro osoby vyššího věku (60–96 let) v testu TMT na české populaci pro základní i derivované skóry TMT (TMT B-A a TMT B/A). TMT disponuje vysokým diskriminačním potenciálem pro rozlišení PN-MKP od KS, avšak klasifikační schopnosti TMT v případě rozlišení PN-MKP od PN-NK jsou nedostatečné. TMT, jako jeden ze základních testů ve standardní diagnostice PN-MKP, tak disponuje rozsáhlými validačními i normativními daty na české populaci zdravých osob vyššího věku, ale i na pacientech s PN.

### **6.2.3.2 Stroopův test a jeho diagnostická přesnost pro poruchu pozornosti u Parkinsonovy nemoci (Bezdicek et al., 2015a)**

#### *Úvod*

Stroopův test je jednou z nejpoužívanějších zkoušek v diagnostice exekutivních/řídících funkcí, z nichž měří zejména citlivost k interferenci a inhibici podnětu/činnosti (MacLeod, 1991). Doporučuje se proto jako jedna ze základních zkoušek pro standardní dignostiku PN-MKP na úrovni II dle kritérií IPMDS pro psychickou funkci: pozornost a pracovní paměť.

### *Cíle práce*

Předmětem studie bylo stanovení diskriminační validity Stroopova testu pro PN-MKP oproti PN-NK a KS. Dále jsme chtěli poskytnout normativní data pro českou populaci osob vyššího věku (> 60 let). Zkonstruovali jsme pro tyto účely novou verzi Stroopova testu, jehož výhodou je, že není licencován: tzv. Pražský Stroopův test (PST) byl vytvořen s drobnými úpravami na podkladu tzv. Stroopova testu z university Victoria (Victoria Stroop Test) a zahrnuje tři podmínky: pojmenování barev (PST-D), pojmenování barev synsémantika (slov bez významu; PST-W) a pojmenování barev slov označujících barvy (PST-C), tzv. interferenční podmínka, např. ČERVENÁ.

### *Soubor a metodika*

Vyšetřili jsme soubor 45 pacientů s idiopatikou PN dle UKPDSBB kritérií (Hughes et al., 1992), z nichž všichni splňovali nároky na diagnózu PN-MKP dle IPMDS kritérií na úrovni II (Litvan et al., 2012). K nim jsme párovali dle věku a vzdělání kontrolní soubor (KS), který čítal 45 osob. Dále jsme pomocí PST vyšetřili 539 osob vyššího věku (60–96 let) nenáhodně vybraných z české populace.

### *Hlavní výsledky*

PST je test, který významně diskriminuje PN-MKP od KS ve všech třech podmínkách: PST-D, W i C (všechna  $p < 0,01$ ). AUC pro skóre PST-C u PN-MKP vs. KS byla 77 % (suboptimální) a hraniční skóre  $\leq 27$  vteřin disponoval nejvyšší kombinovanou senzitivitou (82 %) a specifivitou (53 %). V normativním souboru jsme prokázali robustní a významný vliv věku, méně i vzdělání na výkon PST ve všech podmínkách.

### *Komentář*

PST v podmínce PST-C je významně diskriminující test pro PN-MKP vs. KS, avšak jeho klasifikační potenciál je pro diagnostiku PN-MKP nedostatečný, zejména pro jeho nízkou specificitu. PST v české verzi disponuje normativními daty pro osoby vyššího věku, které efektivně minimalizují významný vliv věku a vzdělání na výkon. PST je dalším důkladně validovaným testem pro standardní diagnostiku PN-MKP na úrovni II na české populaci, a umožňuje tak typizaci spektra kognitivní poruchy u PN-MKP, zejména klasifikaci pozornostního podtypu.



### **6.2.3.3 Porucha funkční konektivity a pozornostních sítí u PN-MKP (Bezdicek et al., 2018b)**

#### *Úvod*

Mírná kognitivní porucha je non-motorický projev PN značně ovlivňující kvalitu života a instrumentální aktivity denního života (IADL). Postihuje cca třetinu de novo pacientů s PN (Pirogovsky et al., 2014b). Její strukturální a metabolické koreláty v mozku ve vazbě na míru kognitivní poruchy jsou zatím nedostatečně prozkoumané (Gratwicke et al., 2015).

#### *Cíle práce*

Cílem studie bylo analyzovat nervové koreláty (strukturální a metabolické) aktivity mozku u PN-MKP oproti PN-NK i KS pomocí neuropsychologického vyšetření ve vazbě na strukturální i funkční MRI.

#### *Soubor a metodika*

Analyzovali jsme soubor 31 pacientů s idopatickou PN dle UKPDSBB kritérií a 30 věkově i vzděláním vázaných zdravých osob (KS). Provedli jsme standardní diagnostiku PN-MKP dle IPMDS kritérií, kdy 16 pacientů s PN bylo klasifikováno jako PN-MKP. Poté jsme provedli analýzu funkční konektivity v celém mozku a strukturální analýzu mozku souboru PN i KS. Pro analýzu funkční konektivity jsme použili metodu analýzy eigenvectoru centrality (EC) a pro strukturální analýzu VBM (Ashburner & Friston, 2000; Lohmann et al., 2010). Abychom popsali účast specifických mozkových sítí na mozkových korelátech kognitivní poruchy u PN, tak jsme použili techniku meta-analytických koaktivačních map (MACM), kterou jsme doložili na základě rešerše předchozích datových souborů a testovali jsme konkordanci MACM analýzy u PN i KS s dalšími 1000 osobami z těchto předchozích souborů (Yarkoni et al., 2011; Yeo et al., 2011).

#### *Hlavní výsledky*

Srovnání EC dat u PN-MKP a PN-NK ukázaly významný selektivní pokles mezi funkční konektivitou nucleus lentiformis bilaterálně. Další srovnání PN-MKP s KS naznačila změny i v non-motorických oblastech. Srovnání PN-MKP s PN-NK ukázala sníženou funkční konektivitu v superiorním parietálním lobulu (lalůčku) bilaterálně a v precuneu. Neprokázali jsme žádné změny v hustotě GM mezi PN-MKP, PN-NK ani KS. Analýza MACM prokázala, že změny

ve funkční konektivité jsou lokalizovatelné v „hubech“ (centrech) parietální pozornostní sítě. Tyto změny korelovaly s poruchami zaměřené a exekutivní pozornosti u pacientů s PN-MKP.

### *Komentář*

Změny ve funkční konektivité v parietálním laloku a porucha parietální pozornostní sítě u PN-MKP jsou pravděpodobně typickými kognitivními změnami u PN (druh nexopatie) s rozvíjející se kognitivní poruchou. Naznačují významné a specifické postižení non-motorických sítí mozku v důsledku patofyziologických změn u pacientů s PN.

## **6.3 Paměť u PN: role medio-temporálního laloku a kortikopetální cholinergní sítě**

K definici, pojmu a modelu paměti srov. 6.3.3. Mechanismus kódování do paměti je kriticky závislý na schopnosti orientace pozornosti a zaměření pozornosti k podnětům a u PN je narušen (srov. 6.1.5). Uložení a vyhledání v paměti je zase kriticky závislé na exekutivních procesech, které jsou rovněž součástí kognitivní poruchy u PN (srov. 6.1). Porucha paměti u PN je proto multifaktoriální, protože k ní přispívá několik poruch jiných kognitivních funkcí současně (obr. 15) (Bezdíček, 2017f; Pillon et al., 1991; Troster & Fields, 1995).

Pacienti s PN mají poruchu volného vybavení (spontánní vyhledání, pro které je nutné vytvářet strategie), ale jejich vyhledání v paměti se významně zlepši, pokud jim poskytneme vodítka (vybavení s vodítky), což ukazuje spíše vliv exekutivní dysfunkce na vyhledání v paměti než na poruchu v uložení v paměti (Costa et al., 2014; Lees & Smith, 1983). Rekognice (znovupoznání paměťového obsahu, např. slova či obrázku) je v rané fázi PN také pouze mírně postižená či se nachází na průměrné úrovni (Lees & Smith, 1983; Taylor et al., 1986), i když o poruše rekognice existují i jiné výsledky naznačující poruchu rekognice u PN (Whittington et al., 2000). Celkově výsledky u PN upozorňují primárně na poruchu ve volbě strategie pro vyhledání z paměti oproti relativní nepoškozenosti procesů a retence a rekognice, protože výkon ve volném vybavení lze významně predikovat testy na exekutivní funkce (Costa et al., 2014; Pillon et al., 1993).

S progresí kognitivní poruchy z PN-MKP do PN-D se objevují progresivní deficity ve volném vybavení, retenci i rekognici, což naznačuje nasedající rozvoj dysfunkce medio-temporálního laloku a jeho role v paměťových procesech ve srovnání s již rozvinutou fronto-striatální dyfunkcí a její rolí v paměťových procesech (Whittington et al., 2000; Whittington et al., 2006). Dále pacienti s PN-D projevují i deficity v sémantické paměti, kdy podávají

nízký výkon v konfrontačním pojmenování (test rekognice ve vizuální paměti) a projevují vyšší deficity v sémantické spíše než ve fonetické sémantické fluenci. Oba typy fluence vyžadují vhodné exekutivní strategie pro vyhledání, ale sémantická fluence více aktivuje temporální lalok než fonetická (Henry & Crawford, 2004).

V klinické praxi i pacienti s PN reportují o subjektivních stížnostech na kognitivní pokles a paměť prostřednictvím tzv. SCD (subjective cognitive decline) (Breen & Drutytte, 2013), nicméně rozlišit v této symptomatice mezi „pravými“ poruchami paměti v důsledku postižení mediotemporálního laloku a těmi v důsledku fronto-striatální dyfunkce a poruchy pozornosti je velice obtížné a vyžaduje detailní dotazování i objektivní standardní neuropsychologické vyšetření. Tento non-motorický projev lze považovat za prediktor přítomnosti a progresu kognitivní poruchy (Jessen et al., 2014; Schmand et al., 1996).

### **6.3.1 Atrofie mediotemporálního laloku a porucha funkční organizace jako korelát progresu do PN-D**

Struktury mediotemporálního laloku (MTL), jako je hipokampus, parahipokampální gyrus, entorhinální a perirhinální kortex a amygdala (obr. 15), jsou klíčové pro vstřípení, uložení a vybavení z paměti (Milner et al., 1968; Scoville & Milner, 1957; Squire, 2004; Wixted & Squire, 2011). Pacienti s PN projevují hypoaktivaci dle fMRI těchto struktur během úlohy na vizuální paměť i u de novo pacientů, kdy ostatní deficity v kognitivních funkcích jsou klinicky nevýznamné (Nombela et al., 2014). Nicméně volumetrické studie MTL poskytly rozporné výsledky o přítomnosti atrofie u PN-D (Camicicoli et al., 2003; Ibarretxe-Bilbao et al., 2010; Junque et al., 2005; Tam et al., 2005). Tyto diskrepance lze částečně vysvětlit rozdílnými kritérii pro PN-D a PN-MKP, která byla v té době teprve ve vývoji v IPMDS (Dubois et al., 2007; Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012; Postuma et al., 2015). Pokud byla použita standardní kritéria pro PN-D a PN-MKP, tak v analýze VBM MRI zvyšující se atrofie kůry v MTL korelovala s úrovní kognitivní poruchy. U PN-MKP byla atrofie kůry v MTL podstatně nižší, ale korelovala s progresí kognitivní poruchy z PN-MKP do PN-D, a pokud byla prediktorem rozvoje PN-D, tak korelovala se zhoršující se atrofií hipokampu, parahipokampálního gyru a amygdaly (Melzer et al., 2012). Tyto výsledky byly podpořeny nedávnou meta-analýzou VBM MRI studií (Pan et al., 2013). Existuje tedy evidence, že atrofie MTL struktur je pojítkem mezi rozvojem kognitivní poruchy u PN (PN-MKP → PN-D) ve smyslu

poruchy deklarativní paměti (vštípení, uložení a rekognice), nicméně detailní popis funkční neuroanatomie těchto změn zatím chybí (Gratwicke et al., 2015).

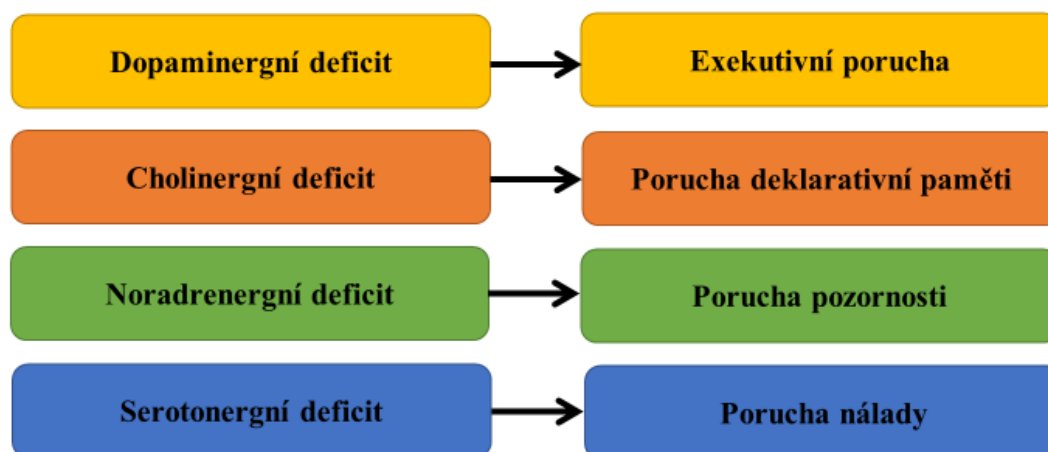
### **6.3.2 Dysfunkce nucleus basalis Meynerti a cholinergní inervace ve vztahu k poruše paměti u PN-D**

Cholinergní síť NBM hraje významnou roli vedle orientace pozornosti i ve vštípení (kódování) do paměti (Bentley et al., 2011; Voytko, 1996; Voytko et al., 1994). Zvýšení úrovně Ach na koncových terminálech axonů vede v animálním modelu mozku k plastické reorganizaci kortikálních receptivních map, např. v sluchovém kortexu, a tento jev se považuje se za korelát „fyziologické paměti“ (splňuje kritéria na asociativnost, specificitu, rychlé osvojení a dlouhodobou retenci), tj. engram (Bakin & Weinberger, 1996; Bentley et al., 2009; Kilgard & Merzenich, 1998; McLin et al., 2002). Současně dochází vylitím Ach do synaptických štěrbin k přímé desynchronizaci v neokortikálním EEG záznamu, kdy vznikají rychlé gama, beta a theta vlny (Kalmbach et al., 2012; Lee et al., 2005). Fázové párování těchto oscilací mezi MTL a dalšími kortikálními centry je podkladem kódování do paměti, protože zvyšuje stav synaptické plasticity v CA1 (Fell & Axmacher, 2011; Huerta & Lisman, 1993; Lee et al., 2013). Léze NBM v animálním modelu blokuje elektrokortikální aktivaci – vede k nárůstu pomalých delta vln (Buzsaki et al., 1988; Fuller et al., 2011) a k poruchám orientace pozornosti a kódování do paměti (Bartus et al., 1985; Butt & Hodge, 1995; Leanza et al., 1996; Mandel et al., 1989).

U PN-D prokazatelně dle neuropatologických studií dochází k až cca 70% ztrátě cholinergních neuronů v NBM síti (Whitehouse et al., 1983). Existuje tedy hypotéza, že dysfunkce cholinergní NBM sítě vede u PN-D k poruše orientace pozornosti (porucha fronto-parietální sítě, srov. 6.1.5.1) a vštípení do paměti (porucha MTL sítě) pro desynchronizaci oscilací pro vštípení nezbytných (Hasselmo & McGaughy, 2004) (obr. 15). Tyto deficity jsou zákonitě propojené, protože selhávání ve zpracování informace v sestupné pozornostní síti vede k poškození vstupu informace do fáze vštípení a k poruše paměti (obr. 20) (Gratwicke et al., 2015; Sarter et al., 2003).

Obr. 20

*Neurochemický model rozvratu transmitterových systémů u PN-D a jejich kognitivních korelátů (adaptováno dle Calabresi et al., 2006)*



*Legenda.* Dopaminerní dysfunkce vede primárně k fronto-striatálnímu exekutivnímu deficitu, kortikální deplece Ach vede především k poruše deklarativní paměti (retence a rekognice), rozvrat noradrenergického systému vede zejména k poruše pozornosti a rozvrat serotonerního systému má za následek poruchy nálady.

### 6.3.3 Model deklarativní paměti pro poruchu paměti u PN-MKP a PN-D

V současnosti disponujeme robustní evidencí pro rozlišení tzv. paměťových systémů, z nichž každý je charakterizován odlišnými paměťovými procesy i uloženými obsahy (Tulving, 1985; pro přehled srov. Bezdíček et al., 2017e). V obecném modelu paměťových systémů (obr. 21) rozlišujeme kapacitu pro vědomé vybavení faktů a událostí (tzv. deklarativní paměť) a soubor heterogenních kapacit se učit, dovednosti, zvyky a motorické sekvence, které jsou vědomí nepřístupné (tzv. procedurální/nedeklarativní/implicitní paměť) (Squire & Zola, 1996). Deklarativní paměť lze dále rozdělit na základě evidence z lezionálních studií tzv. dvojích disociací, a to na epizodickou paměť charakterizovanou jako schopnosti se učit a vybavit si epizody z vlastní minulosti, cestovat v čase, tj. subjektivním vnímáním času a vlastní existence, tedy i vlastním, jedinečným self, a na sémantickou paměť, jež je zásobárnou významů a obecných znalostí v rámci konkrétní osobnosti (Tulving, 2002).

V předkládané thesi se omezíme pro rozsah a zaměření práce (přehled srov. Bezdíček, 2017f) pouze na zkoumání tzv. deklarativní paměti (obr. 21, červeně). Pro správnou funkci deklarativní paměti je nezbytné, aby efektivně fungovaly procesy vštípení, uložení, vybavení

a rekognice, pomocí kterých lze také deklarativní paměť popisovat i v klinice. Víme již od dob H. Ebbinghause, že metodikou paměti na seznam (bezesmyslných slabik) lze testovat vštípení, uložení a vybavení (Ebbinghaus, 1885). Techniku rekognice, kterou definujeme jako schopnost rozpoznat události, objekty či osoby, s nimiž se proband již setkal v minulosti, lze rozdělit na proces znovuvybavení a tzv. (pocit) známosti (familiarity) (Mandler, 1980). Základem znovuvybavení je vědomé asociativní hledání (položka–kontext) cesty k uloženému obsahu a její vybavení, zatímco základem známosti/familiarity je rychlý, automatický proces, podle kterého se rozhodneme, zda jsme se již s tímto obsahem setkali (Jacoby, 1991; Kahana, 2014; Yonelinas, 2002).

Pro PN je typická progresivně se rozvíjející porucha deklarativní paměti, obzvláště epizodické paměti, a to již v rané fázi rozvoje PN u de novo pacientů (Bronnick, Alves, Aarsland, Tysnes, & Larsen, 2011; Cohn, Moscovitch, & Davidson, 2010; Whittington et al., 2000). K jejímu vysvětlení používáme v současnosti dvě hypotézy, které si do jisté míry konkurují v odlišnosti vysvětlení mechanismů a vzniku poruchy paměti u PN-MKP: (i) hypotézu deficitu ve vyhledání (Troster & Fields, 1995); (ii) hypotézu asociativního deficitu (Cohn et al., 2016; Cohn et al., 2010; Higginson et al., 2005; Naveh-Benjamin, 2000).

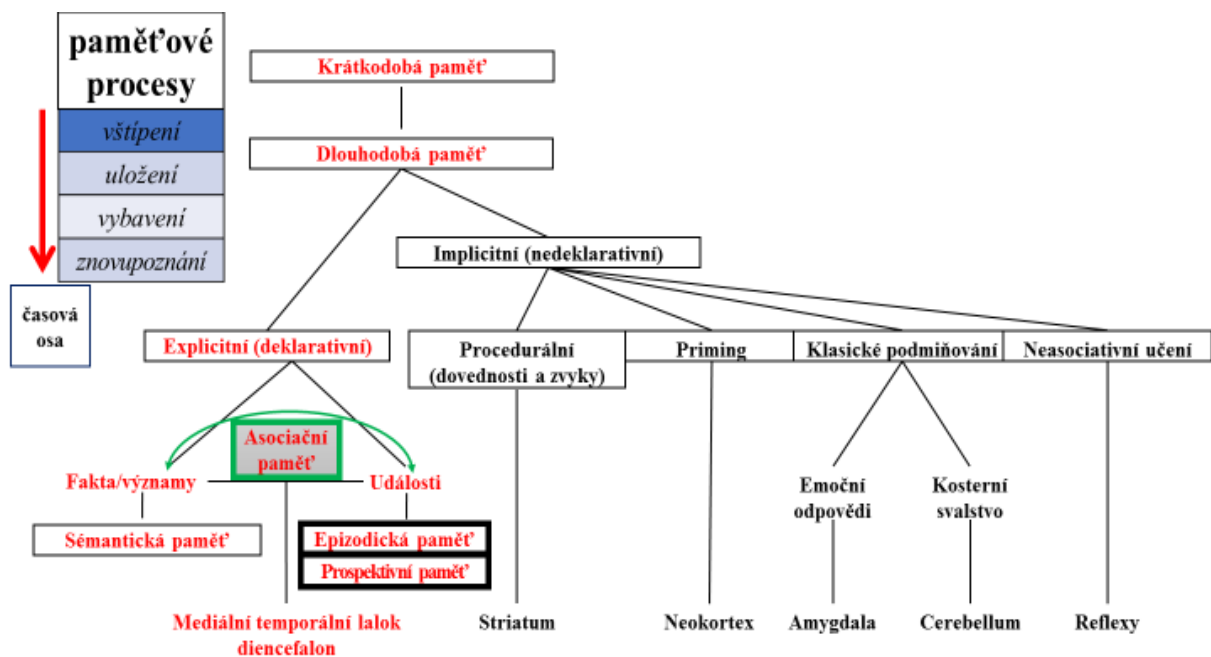
Z pohledu nervových sítí dochází v hypotéze deficitu ve vyhledání k patofyziologickým změnám ve fronto-striatální pozornostní síti (srov. 6.1), což vede k rozvratu strategie vyhledání v paměti (pro chybějící pozornostní zdroje). Výsledkem jsou deficity v učení (plošší křivka učení s chabějším vštípením) a porucha volného vybavení, obzvláště pokud je mezi položkami nízký počet asociativních vazeb, zatímco rekognice by dle této hypotézy měla být podstatně lepší (na průměrné úrovni), protože strategie k vyhledání je dána administrátorem (Algarabel et al., 2010; Bronnick et al., 2011; Flowers et al., 1984; Chiaravalloti et al., 2014; Saka & Elibol, 2009).

Oproti tomu hypotéza asociativního deficitu předpokládá rozpad cholinergní hipokampální sítě v medio-temporálním laloku (srov. 6.3.2), kdy se porucha paměti u PN projevuje jako porucha uložení / retence, především v oddáleném volném vybavení. Tento tzv. „pravý“ (angl. „genuine“ memory disorder) mnestický deficit hipokampálního typu byl pozorován i přesto, že strategie a učení byly metodicky vyrovnány mezi skupinou s PN a kontrolním souborem (Cohn et al., 2016; Cohn et al., 2010). Částečně ve prospěch hypotézy asociativního deficitu poruchy paměti u PN hovoří také studie, které prokazují, že pacienti s PN mají obtíže nejen ve vštípení (křivce učení), ale také ve vybavení s nápovědou, rekognici a ve vybavení i po sémantickém clusterování, což jsou techniky, které by měly vyrovnávat vliv poruchy pozornosti na paměťové procesy, a vybavení z paměti tak u PN významně zlepšit (Beatty et

al., 2003; Bronnick, Alves, et al., 2011; Buytenhuijs et al., 1994; Edelstyn et al., 2015; Edelstyn et al., 2007; Chiaravalloti et al., 2014; Pirogovsky-Turk et al., 2015; Whittington et al., 2000; Whittington et al., 2006). K experimentálnímu ověření těchto konkurujících hypotéz (srov. 6.3.5.1). K popisu poruchy deklarativní paměti u jednotlivých jednotek kognitivního spektra PN a iRBD srovnej (6.3 a 6.3.5.2).

Obr. 21

*Obecný model a klasifikace paměťových systémů a procesů (doplněno a adaptováno dle Squire & Zola, 1996)*



*Legenda.* Červeně subsystémy deklarativní paměti s jejich neuroanatomickými lokalizacemi a časová osa regulující posloupnost paměťových procesů; silně zeleně a černě subsystémy deklarativní paměti, ke kterým se vážou předkládané studie (srov. 6.3.5.1 a 6.3.5.2).

### 6.3.4 Neuropsychologické vyšetření deklarativní paměti u PN

Neuropsychologické vyšetření deklarativní paměti u PN-MKP a PN-D na klinické úrovni doporučuje zejména testy verbální paměti na seznam (Bezdicek et al., 2014c; Bezdíček, 2017f; Litvan et al., 2012): Paměťový test učení (RAVLT) (Bezdicek et al., 2014c; Schmidt, 1996) nebo Kalifornský test verbálního učení, druhá edice (CVLT-II) (Bezdíček & Preiss, 2009; Delis et al., 2000), Hopkinsův test verbálního učení (HVLT) (Brandt, 1991) či test

paměti se selektivní náповědou (SRT) (Grober & Buschke, 1987), popřípadě testy na epizodickou paměť formou reprodukce příběhu, jako je Logická paměť z WMS-III (Wechsler, 2011) či Rivermeadský test paměti, subtest vybavení příběhu (Wilson et al., 1985); na vizuální deklarativní paměť Krátký zrakově-prostorový test, revize (BVMT-R) (Benedict, 1997).

V české verzi disponujeme kvalitními validačními a normativními studiemi zejména pro verbální paměť: vštípení, uložení, vybavení a rekognice v podobě RAVLT a pro vizuální paměť: vštípení, uložení, vybavení a rekognice (BVMT-R) (Bezdicek et al., 2017d; Frydrychova et al., 2018), u kterých byla zjištěna vysoká diskriminační validita pro PN-MKP (Bezdicek et al., 2017d; pro přehled srov. Bezdicek et al., 2017f).

Obr. 22

Ukázka testu paměti na seznam a zrakově-prostorové deklarativní paměti (paradigmata volně adaptována dle RAVLT a BVMT-R, srov. obr. 21)



Legenda. RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení); BVMT-R = Brief Visuospatial Learning Test (Krátký zrakově-prostorový test učení).



### 6.3.5 Publikované práce

#### 6.3.5.1 Porucha učení, uložení, vybavení a rekognice ve volném vybavení a v asociační paměti u PN-MKP (Bezdicek et al., 2018a)

##### *Úvod*

Pacienti s PN v důsledku patofyziologických změn v BG a jejich projekcí do frontálních laloků mohou mít problémy s volným vybavením z paměti pro deficity v pozornostních sítích. Tyto vztahy se označují jako tzv. hypotéza exekutivního deficitu ve vyhledání, kdy nápověda normalizuje paměťový výkon (srov. 6.3.3) (Troster & Fields, 1995). Na druhé straně ale existuje evidence pro postižení cholinergního systému, a atrofie hipokampu u PN mohou vést ke zhoršení v uložení informace při vybavení (tzv. hypotéza asociačního deficitu, srov. 6.3.3), kdy nepomáhá ve vybavení ani nápověda (Cohn et al., 2016; Cohn et al., 2010; Edelstyn et al., 2015; Edelstyn et al., 2007; Edelstyn et al., 2010). Nedořešenou otázkou v těchto různých typech postižení deklarativní paměti zůstávají míra a profil každé z paměťových poruch u PN-MKP a vazby těchto deficitů na metabolickou aktivitu v mozku u PN v rámci tzv. hipokampo-striatální osy a její role v deklarativní paměti (Pennartz et al., 2011).

##### *Cíle práce*

Cílem této studie bylo testovat hypotézu o exekutivním deficitu ve vyhledání informace z paměti oproti hypotéze asociačního deficitu u pacientů s idopatickou PN dle UKPDSBB kritérií (Hughes et al., 1992). Dále jsme analyzovali míru a profil těchto paměťových deficitů u pacientů s PN-MKP vs. PN-NK a KS vyšetřených na úrovni II neuropsychologickou baterií dle IPMDS kritérií (Litvan et al., 2012).

##### *Soubor a metodika*

Vyšetřili jsme 31 osob z kontrolního souboru (KS) a 34 pacientů s PN a klasifikovali 18 jako PN-NK a 16 jako PN-MKP. K testu hypotézy o exekutivním deficitu ve vyhledání informace jsme použili Paměťový test učení (RAVLT; obr. 22) pro verbální deklarativní paměť a pro zrakově-prostorovou paměť Krátký zrakově-prostorový test učení (BVMT-R; obr. 22). Obě měřítka zde testují křivku učení (kódování informace), uložení (retenci informace), volné vybavení a rekognici. Hypotézu asociativního deficitu jsme ověřili Testem asociační paměti (Memory Binding Test; MBT), který využívá techniku kontrolovaného učení a nápovědy (např. slovo „žlutá“ si zapamatováváme ve fázi učení jako „barvu“) ve vybavení seznamu

slov, aby přesněji testoval míru retence informace v paměti a míru (vazebné) asociační paměti (Buschke, 2014; srov. obr. 21). Dále jsme použili data ze strukturální MR a z klidového stavu mozku během funkční magnetické rezonance (rs-fMRI) a srovnávali jejich funkční konektivitu k různým částem hipokampu mezi PN a KS a propojili tyto výsledky s paměťovým výkonem v RAVLT, BVMT-R a MBT.

### *Hlavní výsledky*

Pacienti s PN-MKP vs. PN-NK a PN-MKP vs. KS měli významně horší výsledky ve volném vybavení (vštípení), uložení i rekognici obzvláště ve zrakově-prostorové paměti, ale i ve verbální paměti, tj. konzistentní s hypotézou exekutivního deficitu ve vyhledání informace. Současně však PN-MKP vs. PN-NK a PN-MKP vs. KS projevovali deficity ve vybavení s náповědou a v asociační paměti. Pacienti s PN nebyli rozdílní od KS v celkovém objemu mozku, zatímco projevovali významně nižší funkční konektivitu mezi anteriorní částí hipokampu a precuneem a superiorním parietálním kortexem. Čím vyšší měli poruchu v deklarativní paměti, tím projevovali nižší funkční konektivitu v anteriorním hipokampu.

### *Komentář*

Výsledky do určité míry potvrzují platnost obou hypotéz k vysvětlení poruchy deklarativní paměti u PN-NK, prohlubující se u PN-MKP. Nicméně vazba poruchy asociační paměti na sníženou funkční konektivitu v hipokampu oproti vazbě poruchy ve volném vybavení na sníženou konektivitu v precuneu naznačují souhru obou poruch ve smyslu postižení sítě zajišťující deklarativní paměť (hypotéza asociačního deficitu), ale i pozornostní parietální sítě s nepřímým vlivem na poruchu ve volném vybavení (hypotéza o exekutivním deficitu ve vyhledání informace s detrimentálním vlivem na volné vybavení, tj. křivku učení). Výsledky tak sjednocují obě hypotézy na vyšší rovině a jsou konzistentní s predikcí založené na modelu patofyziologického postižení mozku a nervových sítí u PN (Gratwicke et al., 2015).

### **6.3.5.2 Porucha prospektivní paměti u idiopatické poruchy v REM spánku a její zobrazovací koreláty v DaT-SPECT (Bezdicek et al., 2018d)**

#### *Úvod*

Idiopatická porucha chování v REM (rapid eye movement) spánku, tzv. iRBD (REM sleep behavior disorder) je parasomnie, která současně není doprovázena žádným vážným neurologickým onemocněním (Boeve et al., 2013; Schenck et al., 1986). Dle Šonky (2008) je

iRBD charakterizována abnormálním chováním během REM spánku, které je spojeno s výraznou snovou produkcí a může způsobovat zranění nebo přerušování spánku. Při iRBD je v polysomnografickém vyšetření patrná (PSG) nedostatečná svalová atonie anebo výrazné fázické záškuby během REM spánku. Sny jsou většinou značně nepříjemné, akční a často mají násilný charakter. Ve snu je nemocný ohrožen, atakován nebo pronásledován lidmi, zvířaty nebo přišerami. Nemocný se typicky na konci epizody RBD náhle probudí do plného vědomí a bdělosti a vypráví sen jako koherentní příběh, přičemž děj snu koresponduje s aktivitami, které nemocný prováděl. iRBD je prospektivně závažnou diagnózou z klinického hlediska, protože dnes tuto jednotku chápeme jako biomarker jiných neurologických poruch a z hlediska prognózy jako prodrom vážných neurologických onemocnění, která způsobuje porucha metabolismu  $\alpha$ -synukleinu v mozku (synukleinopatie) (Boeve et al., 2013; Mahowald & Schenck, 2013). iRBD může v důsledku rozvoje synukleinopatie v mozku konvertovat do PN (prodromální PN dle Fereshtehnejad et al., 2017), nemoci s Lewyho tělísky (LBD), mnohotné systémové atrofie (MSA) a dalších synukleinopatií (Boeve, Silber, & Ferman, 2004), ale i jiných neurodegenerací: tauopatií, TDP-43patií, amyloidopatií, prionopatií či poruch opakování trinukleotidu (Boeve, 2010). Výzkum neinvazivních, levných a rychle vyšetřitelných kognitivních markerů predikujících konverzi iRBD do některého z neurodegenerativních onemocnění (v této práci obzvláště do prodromální PN; Berg et al., 2015; Fereshtehnejad et al., 2017) tak má potenciálně velký význam pro diferenciální diagnostiku pacientů s iRBD (Gagnon et al., 2006; Manni et al., 2013).

### *Cíle práce*

Cílem předkládané studie bylo zkoumat funkci prospektivní paměti (prospective memory; PM) u iRBD. PM je subsystémem deklarativní epizodické paměti, který slouží zapamatování obsahů, které vykonáme v budoucím čase (v řádu minut, hodin a dnů), tedy paměť na intence (Bezdicek et al., 2014b; McDaniel & Einstein, 2007). Vzhledem k tomu že je iRBD nejspíše prodromem synukleinopatie, předpokládali jsme, že by PM mohla být jedním z raných kognitivních markerů kognitivní poruchy u iRBD (Gagnon et al., 2012).

### *Soubor a metodika*

Vyšetřili jsme celkem 60 pacientů s iRBD dle polysomnografie. Tito pacienti byli vyšetřeni také neurologicky, že netrpí projevy parkinsonského syndromu či jinými neurologickými poruchami, a že zároveň nemají syndrom demence. K nim jsme dle demografických charakteristik přiřadili 30 osob z kontrolního souboru (KS). Klinické vyšetření zahrnovalo

škálu MDS-UPDRS, DaT-SPECT pro zobrazení synapsí dopaminergních neuronů ve striatu a míru jejich denervace, jakož i komplexní neuropsychologické vyšetření, jehož součástí byl test na prospektivní paměť MIST (test paměti na intence; Memory for Intentions Screening Test) ve zkrácené verzi (pro rozsah neuropsychologického vyšetření). Tento nástroj byl již standardizován na české populaci ve verzi standardní (Bezdicek, et al., 2014b). MIST ve zkrácené verzi nám umožnil měřit dvě základní paradigmaty PM: prospektivní paměť na časově vázané záměry (např. zavolej mi v 17 h, tj. výrok pronesený v 16.30 h), tzv. TBPM (time-based prospective memory), anebo prospektivní paměť na událostí vázané podněty (např. nakup rohlíky, až půjdeš odpoledne kolem potravin, tj. když je ráno), tzv. EBPM (event-based prospective memory).

### *Hlavní výsledky*

Pacienti s iRBD se významně lišili od KS v měřítku EBPM a v počtu celkových selhání EBPM (všechna  $p < 0,001$ ), ale nelišili se v měřících TBPM a rekognice z PM. Měřítko PM nepřispívala významně k poruše IADL u iRBD. Pozoruhodné však bylo, že TBPM významně korelovala s mírou ztráty dopaminergních neuronů měřených pomocí DaT-SPECT.

### *Komentář*

Jako první na světě jsme prokázali odlišný vzorec postižení PM u iRBD, a to v měřících EBPM, nikoliv TBPM. Domníváme se, že porucha EBPM u iRBD souvisí s významnými poruchami retence v deklarativní epizodické paměti (prokázané v tomto výzkumu pomocí jiných testů), zatímco korelace TBPM s mírou ztráty dopaminergních neuronů ve striatu ukazuje na asociaci systému pro intervalový odhad času (lokalizovaného do BG) s jinými psychickými funkcemi, jako je deklarativní paměť (TBPM), a jejich časné postižení u iRBD. Potenciálně tak PM, zejména EBPM, může sloužit jako marker kognitivní poruchy u iRBD. Jeho prognostický potenciál pro riziko konverze iRBD do RBD u neurodegenerativního onemocnění tak představuje výzkumné desideratum do budoucna (pacienti s iRBD jsou longitudinálně sledováni v našem centru).

## **6.4 Dysfunkce zrakově-percepční u PN-D a vztah k nervovým sítím**

Pacienti s PN projevují progredující zrakově-prostorové deficity (obtíže v organizaci 2D i 3D extrapersonálního prostoru) (Lee et al., 1998; Levin et al., 1991; Montse et al., 2001)

i zrakově-percepční deficity (obtíže v rozpoznávání objektů) (Foltynie et al., 2004; Kida et al., 2007; Laatu et al., 2004; Villardita et al., 1982), kdy malá podmnožina těchto pacientů tyto deficity projevuje již od počátku onemocnění (Foltynie et al., 2004). Tyto deficity se progresivně prohlubují s rozvojem onemocnění do stadia PD-MCI a jsou považovány za prediktor rozvoje PN-D (Biundo et al., 2014; Kehagia et al., 2010; Kehagia et al., 2013; Levin et al., 1991; Nemcova Elfmarkova et al., 2017; Zgaljardic et al., 2003). Např. deficity v pentagonech z MMSE byly prediktorem rozvoje PN-D v 5leté prospektivní observační studii (Williams-Gray et al., 2009); v úlohách na spojování obrazců v nekonvenčních orientacích byli pacienti s PN-MKP horší než PN-NC a odlišná aktivace ve fMRI v superiorním parietálním kortexu byla navržena jako biomarker rozvoje kognitivní poruchy u PN (Nemcova Elfmarkova et al., 2017).

Vizuální halucinace u PN jsou jedním z typických neuropsychiatrických projevů u PN postihující 8–40 % pacientů postupujících antiparkinsonskou léčbu v průběhu rozvoje onemocnění (Barnes & David, 2001). I přes možnost medikamentózní indukce halucinací u PN antiparkinsonskou léčbou se potvrzuje, že halucinace jsou znakem přítomnosti kognitivní poruchy u PN a rovněž prediktorem rozvoje PN-D s prevalencí až 70 % (Fenelon et al., 2000; Galvin et al., 2006; Santangelo et al., 2007; Williams & Lees, 2005). Halucinace jsou nicméně zpravidla znakem pozdní fáze rozvoje PN (Goetz et al., 2001; Williams & Lees, 2005). PN pacienti se stejným kognitivním výkonem a halucinacemi mají dle MRI VBM atrofii šedé hmoty v cuneu, linguálním a fusiformním gyru, středním okcipitálním laloku a inferiorním parietálním lobulu (lalůčku) a také v cingulátovém, paracentrálním a precentrálním gyru ve srovnání s pacienty bez halucinací (Goldman et al., 2014). Pacienti aktuálně prožívající halucinace u PN projevují v obraze fMRI zvýšenou aktivaci v cingulátovém kortexu, insule, frontálním laloku a thalamu, současně sníženou aktivaci v linguálním a fusiformním gyru, inferiorním okcipitálním gyru, mediálním frontálním a superiorním temporálním laloku (Goetz et al., 2014). I u PN-D je náhled zprvu zachován (tzv. pseudohalucinace; Goetz nedoporučuje používat termín „benigní halucinace“), ale cca 81 % pacientů dojde do 3 let po nástupu halucinací ke ztrátě náhledu, a tím se rapidně zhorší kvalita života pacientů i pečovateli (Aarsland et al., 2000; Fenelon et al., 2000; Goetz et al., 2006; Goetz & Stebbins, 1993).

#### **6.4.1 Dysfunkce zrakově-percepční a vztah k atrofii v parietálním laloku**

Pacienti s PN-MKP mají vyšší atrofii šedé hmoty v okcipito-temporálním kortexu, a tato atrofie koreluje s výsledky testů na zrakově-percepční a zrakově-prostorové funkce (Garcia-Diaz et al., 2018; Pereira et al., 2009) (obr. 15). Tyto korelace jsou kongruentní s duální hypotézou o dorzálním a ventrálním směru vizuálního zpracování informace v mozku (Mishkin & Ungerleider, 1982), kdy dle fMRI pacienti s PN při zrakově-prostorových úlohách projevují nižší aktivaci v parietálním laloku, a to koreluje s počtem chyb či horší schopností zpracovávat vizuální podněty v nekanonické pozici (Nemcova Elfmarkova et al., 2017; Nombela et al., 2014). U PN-D se tyto funkční charakteristiky mozku pojí ještě se vzorcem kortikální atrofie a významným hypometabolismem, který je propojen s deafferentací NBM sítě (Hilker et al., 2005; Klein et al., 2010). To dále podporují nálezy o významných změnách v mikrostruktuře bílé hmoty bilaterálně v posteriorním cingulu u PN-D ve srovnání s PN-NK dle zobrazení tenzorů difuze (DTI) v MRI (Matsui et al., 2007), které jsou zároveň týmiž trakty pro cholinergní projekce z NBM (Gratwicke et al., 2013). Podkladem zrakově-percepční dysfunkce u PN-D totiž může být nejspíše právě dysfunkce cholinergní sítě NBM, protože vzestupné cholinergní projekce zlepšují kortikální odpovědi na vizuální podněty, a tím i vizuální diskriminaci objektů (obr. 15) (Bhattacharyya et al., 2013; Gratwicke et al., 2015; Nemcova Elfmarkova et al., 2017; Pinto et al., 2013; Soma et al., 2013).

#### **6.4.2 Zrakové halucinace jako korelát dysfunkce sítí frontálních a sítí pro arousal**

Mechanismus vzniku vizuálních halucinací (VH) u PN je komplexní a zahrnuje interakci několika poškozených mozkových sítí a transmitterových systémů (Gratwicke et al., 2015). Vyjděme z faktu, že přítomnost VH je u PN úzce propojena s přítomností zrakově-percepčního i zrakově-prostorového kognitivního deficitu, zejména ve stadiu PN-D (Ramirez-Ruiz et al., 2006; Sinforiani et al., 2006). Tento předpoklad podporují neuropatologické nálezy prokazující významné korelace mezi počtem Lewyho tělísek v parietálním a temporálním laloku, obzvláště v limbickém systému, a přítomností halucinací u PN-D (Gallagher et al., 2011; Harding et al., 2002; Kalaitzakis et al., 2009; Papapetropoulos et al., 2006). Ve vlivné studii, která použila standardní IPMDS kritéria pro PN-D, aby vytvořila skupinu s PN-D-VH a PN-D-nonVH, prokázala Goldmanová et al. (2014) pomocí MRI VBM, že PN-D-VH projevují významnou atrofii šedé hmoty v cuneu, linguálním

a fusiformním gyru, středním okcipitálním laloku a dolním parietálním lobulu (lalůčku) ve srovnání s PN-D-nonVH (obr. 15). Důležité zjištění v této studii dále představuje nezávislost halucinací na postižení zrakově-percepčním a zrakově-prostorovém, což naznačuje, že VH u PN aktivuje jiný mechanismus. Dále studie založené na metodice SPECT a PET prokázaly sníženou perfuzi a metabolismus glukózy v posteriorním vizuálním kortexu u PN-VH oproti PN-nonVH (Boecker et al., 2007; Matsui et al., 2006; Oishi et al., 2005). Studie založené na fMRI prokázaly hypoaktivaci posteriorní vizuální oblasti u PN-VH oproti PN-nonVH (Meppelink et al., 2008; Stebbins et al., 2004). Oblasti aktivace jsou, nikoliv překvapivě, současně místy cholinergní deafferentace u PN-D (srov. 6.3.2) a naznačují ztrátu kortikální aktivace v důsledku poškození cholinergní sítě NBM. To potvrzují psychofarmakologické studie s galantaminem, což je IACh, který se váže na nikotinové receptory, a jeho užití vede k významnému snížení počtu VH u PN (Litvinenko et al., 2008). Dále přítomnost VH u PN koreluje s poruchou pozornostní kontroly a inhibice (Barnes & Boubert, 2008; Bronnick et al., 2011; Meppelink et al., 2008), což naznačuje souvislost s dysfunkcí noradrenergí sítě (srov. 6.1.5). Vznik VH tak může u PN umožnit právě pokles pozornostní a inhibiční kontroly chyb ve vizuálním zpracování, které pak mohou překročit práh vědomí a posléze je vnímáme jako halucinace (obr. 15) (Shine et al., 2014; Shine et al., 2011).

Se vznikem halucinací u PN se asociuje rovněž porucha cyklu spánků–bdění, konkrétně tzv. porucha chování v REM spánku (RBD) (Nomura et al., 2003; Šonka, 2008; Whitehead et al., 2008), kdy průnik epizod z REM spánku do bdělého stavu lze chápat jako mechanismus generující VH (Diederich et al., 2005). Cholinergní síť NBM reguluje nejen REM, ale i arousal (Lee et al., 2005) (srov. 6.1.5.3), a tak dysfunkce v této síti může být taktéž jedním z mechanismů pro vznik VH u PN (Gratwicke et al., 2015).

### **6.4.3 Vztah nervových sítí k neuropatologickým projevům u PN-D**

Většina studií z neuropatologie se dnes shoduje v tom, že zdrojem patologických změn u PN jsou Lewyho tělíska a neurity v neokortikálních a limbických částech mozku, které vedou k PN-D (Apaydin et al., 2002; Halliday et al., 2014; Hurtig et al., 2000; Irwin et al., 2012; Kempster et al., 2010; Sabbagh et al., 2009). I když nálezy nejsou jednoznačné, například kortikální oblasti, které se asociují s kognitivní poruchou, se v různých studiích liší. Mattila et al. (2000) reportují nejvyšší zátěž Lewyho tělísky ve frontálním a cingulátovém kortexu, zatímco Harding a Halliday (2001) v temporálním laloku. Někteří pacienti s PN a Lewyho

tělísky PN-D nerozvinou (Colosimo et al., 2003; Irwin et al., 2012; Kempster et al., 2010), zatímco přes 90 % z nich ano (Hely et al., 2008). Relativní přínos jiných patologií, především amyloidopatie alzheimerovského typu (senilních plak) se intenzivně zkoumá a je dokladána u jistého procenta pacientů s PN (Apaydin et al., 2002; Irwin et al., 2012; Mattila et al., 1998; Sabbagh et al., 2009), kdy nejspíše obě etiologie a návazné kaskády odchylných procesů ruku v ruce urychlují progresi PN-D (Compta et al., 2011). Přínos jiných patologických kaskád: cerebrální amyloidové angiopatie či TARDBP ad. není zatím dobře zmapován (Halliday et al., 2014).

Patologie  $\alpha$ -synukleinu vede k degeneraci SNpc a projekce jejích neuronů do striata (Braak et al., 2003; Gibb & Lees, 1991). To způsobuje ztrátu dopaminergních neuronů, dysregulaci BG a poruchu hybnosti u PN (srov. 5.1.1), dále ztrátu dopaminergní inervace ve fronto-striální síti a exekutivní dysfunkci (srov. 6.1). Existuje nyní dobře doložená další část patologické kaskády Lewyho tělísek u PN, které se šíří ze středního mozku z VTA a LC (Braak et al., 2003), což vede k degeneraci mesokortikální dopaminergní sítě a noradrenergí sítě, která je specifická pro PN-D a projevuje se exekutivní dysfunkcí a poruchou orientace pozornosti (Cash et al., 1987; Del Tredici & Braak, 2013; Hall et al., 2014). Obdobně dochází od raných fází PN (Braak 3) (Braak et al., 2003) k patologii Lewyho tělísek v síti NBM a jejich zvyšující se počet koreluje s rozvojem kognitivní poruchy až do stadia PN-D (Hall et al., 2014) (srov. 6.3.2). Kombinace patologie s Lewyho tělísky a senilních plak ( $\beta$ -amyloidu) v MTL a hipokampech (u podmnžiny všech pacientů s PN, tzv. PDD+AD, tj. kombinace PN-D s alzheimerovskou etiologií změn) a rozvrat cholinergní inervace z NBM přispívá rovněž k rozvoji kognitivní poruchy u PN-D, zejména mnestického deficitu (Hall et al., 2014; Irwin et al., 2012). Dále patologie s Lewyho tělísky vede i posteriorním směrem do parietálního laloku (tzv. hypotéza duálního kognitivního deficitu) (Kehagia et al., 2010, 2013; Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012; Robbins & Cools, 2014), kdy dochází k rozpadu fronto-parietální pozornostní sítě asociované s deficitem v exekutivní kontrole pozornosti, zrakově-prostorovém vnímání a se specifickou vazbou na rozvoj vizuálních halucinací v rámci kognitivní poruchy u PN-D. Tento zdánlivě heterogenní vzorec kognitivního postižení u PN má však z neurovědního pohledu u PN-D jasnou neuropatologickou i patofyziologickou bázi a je relativně konzistentní ve své progresi (Gratwicke et al., 2015).



## 6.5 Implikace neurovědní syntézy pro neuropsychologickou praxi

Ačkoliv v současnosti existuje bohatá experimentální evidence pro patofyziologický model poruchy BG u PN a evidence jejich (pokud se vztahuje k PN) motorických projevů, neurovědní pohled na poruchu jednotlivých nervových sítí, které vedou k PN-D a PN-MKP, není dokončen. Dostupné léčebné metody a prostředky lze považovat za neuspokojivé (Burn et al., 2014; Gratwicke et al., 2015).

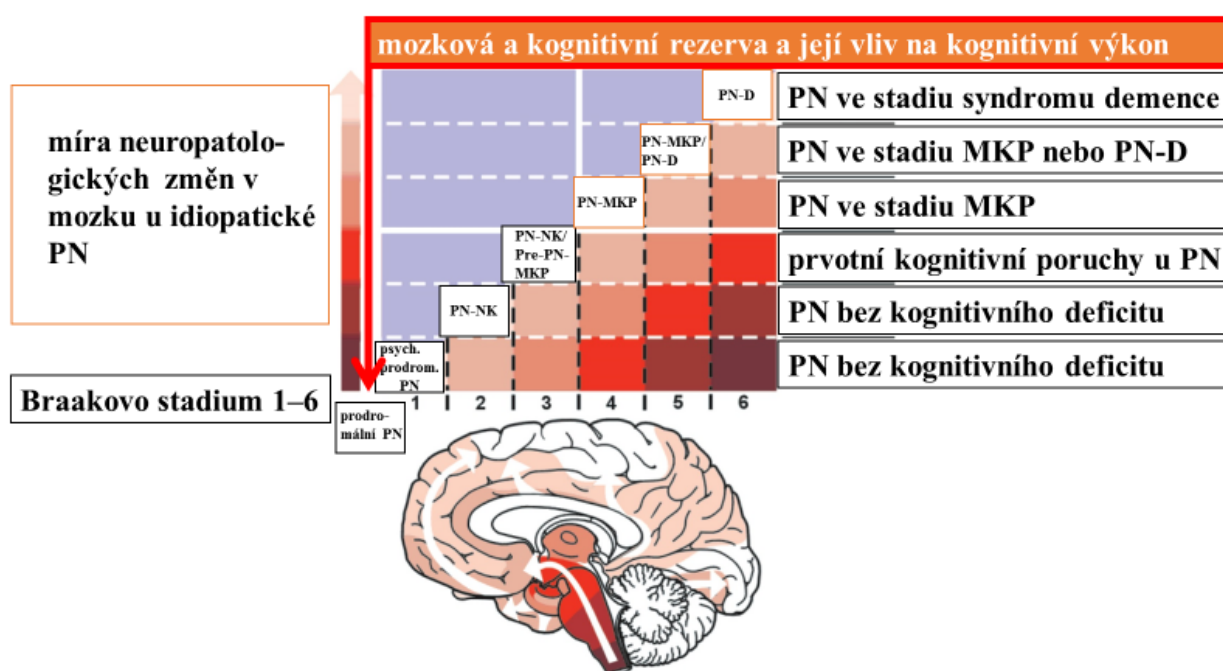
V klinice je diagnóza PN-D (která byla adaptována i v ČR; Bezdicek et al., 2017a) založena na standardních kritériích IPMDS pro PN-D, popřípadě PN-MKP jako předstádia PN-D (Dubois et al., 2007; Emre, 2007; Litvan et al., 2012; Postuma et al., 2015). Tato kritéria postihují non-motorické, zejména kognitivní a behaviorální projevy, jejichž podkladem jsou poruchy nervových sítí u PN popsané v předchozích kapitolách. Nicméně jejich aplikace v klinické praxi by neměla sloužit pouze k diferenciální diagnostice PN-MKP a PN-D a monitorování stavu pacientů s PN, ale zejména k definici prognostických faktorů a zhodnocení rizika rozvoje PN-MKP i PN-D. Mezi rizikové faktory pro rozvoj PN-MKP → PN-D považujeme neschopnost obkreslit pentagony v MMSE, což se pokládá za důsledek zrakově-percepčního a zrakově-prostorového deficitu, dále podprůměrný výkon v sémantické verbální fluenci a v retenci a rekognici v paměti, jehož domnělým podkladem je dysfunkce cholinergního systému NBM. Rozvoj motorického fenotypu s poruchou chůze a posturální nestabilitou (PIGD) (Alves et al., 2006; Burn et al., 2006; Hely et al., 2008; Levy et al., 2002; Williams-Gray, Foltynie, et al., 2007) se chápe jako důsledek rozvratu cholinergních jader v mozkovém kmeni, konkrétně pedunculo-pontinního jádra (Fling et al., 2013). Pedunculo-pontinní jádro je propojené s cholinergní sítí NBM a pomocí DBS tohoto jádra lze experimentálně dosáhnout zlepšení pozornosti a paměti (Ricciardi et al., 2015). Z (ekologicky, tj. v závislosti na fungování v běžném životě) validních prediktorů IADL bychom jmenovali obtíže se správnou a včasnou medikací, která souvisí s dysfunkcí deklarativní paměti a poruchou vnímání času a z preklinických prediktorů dále přítomnost RBD ve spánku, která souvisí s dysregulací cholinergních jader pro arousal v mozkovém kmeni úzce propojených s cholinergní sítí NBM (Martinez-Martin, 2013; Postuma et al., 2012).

Dysfunkčních nervových systémů v mozku, jež jsou podkladem pro syndrom PN-D, je několik, navíc se mohou navzájem ovlivňovat (Calabresi et al., 2006). Výsledkem může být, že v průběhu patogeneze PN-D ovlivnění jedné sítě může vést k poškození jiné, např. noradrenergní sítě (Rommelfanger & Weinshenker, 2007; Srinivasan & Schmidt, 2003). Přestože na buněčné úrovni je patofyziologický model PN heterogenní, z pohledu non-motorických

kognitivních projevů se zdá nejvíce racionální cílit terapeuticky (IACh) na ovlivnění cholinergního NBM systému, který je postižen ve většině projevů u PN-D. Tomu by korespondovala hypotéza tzv. duálního deficitu PN-D, která postuluje, že zatímco fronto-striální exekutivní dysfunkce je typická u rané PN důsledkem dysfunkce nigrostriálního a mesokortikálního dopaminergního systému, tak počátek paměťových obtíží značí dysfunkci cholinergního NBM systému a signalizuje zvýšenou pravděpodobnost progresu z PN-MKP do PN-D (Kehagia et al., 2010, 2013).

Obr. 23 (srov. s obr. 1)

*Propojení roviny neuropatologické, neurofyzilogické a neuropsychologické: staging fenotypu kognitivních změn dle Braakova modelu a modelu mírné kognitivní poruchy a jejich předstadií u PN (volně adaptováno dle Berg et al., 2015, Braak et al., 2002 a Goldman et al., 2018)*



Autor předkládané habilitační práce pevně doufá, že se mu tuto část české fyziologické psychologie o PN podařilo postavit „z hlavy na nohy“ (srov. obr. 23 s obr. 1), tj. že nepostupoval od psychologických spekulací k patofyziologickému modelu PN, ale naopak od patofyziologického modelu PN odvíjel hypotézy pro studie o kognitivní poruše u PN (srov. 5.1). Autor práce věří, že tento metodický přístup k výzkumu kognitivní poruchy u PN zachová i v budoucnu.

## 7. Literatura<sup>1</sup>

- Aarsland, D., Bronnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *78*(1), 36-42. doi:10.1136/jnnp.2005.083113
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., . . . Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062-1069. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*(1-2), 18-22. doi:10.1016/j.jns.2009.08.034
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Karlsen, K., Lim, N. G., & Tandberg, E. (1999). Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*(10), 866-874.
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Tandberg, E., & Laake, K. (2000). Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatric Society*, *48*(8), 938-942.
- Aarsland, D., Taylor, J. P., & Weintraub, D. (2014). Psychiatric issues in cognitive impairment. *Movement Disorders*, *29*(5), 651-662. doi:10.1002/mds.25873
- Ahmed, R. M., Devenney, E. M., Irish, M., Ittner, A., Naismith, S., Ittner, L. M., . . . Kiernan, M. C. (2016). Neuronal network disintegration: common pathways linking neurodegenerative diseases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *87*(11), 1234-1241. doi:10.1136/jnnp-2014-308350
- Akram, H., Wu, C., Hyam, J., Foltynie, T., Limousin, P., De Vita, E., . . . Zrinzo, L. (2017). l-Dopa responsiveness is associated with distinctive connectivity patterns in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *32*(6), 874-883. doi:10.1002/mds.27017
- 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:https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neuroscience*, *13*(7), 266-271.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review Neuroscience*, *9*, 357-381. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
- Algarabel, S., Rodriguez, L. A., Escudero, J., Fuentes, M., Peset, V., Pitarque, A., . . . Mazon, J. F. (2010). Recognition by familiarity is preserved in Parkinson's without dementia and Lewy-Body disease. *Neuropsychology*, *24*(5), 599-607. doi:10.1037/a0019221
- Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., Wentzel-Larsen, T., & Aarsland, D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(8), 1123-1130. doi:10.1002/mds.20897
- Ambler, Z., Bednařík, J., & Růžička, E. (2010). *Klinická neurologie, část speciální*. Praha: Triton.
- Amboni, M., Tessitore, A., Esposito, F., Santangelo, G., Picillo, M., Vitale, C., . . . Barone, P. (2015). Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *262*(2), 425-434. doi:10.1007/s00415-014-7591-5
- Anderkova, L., Barton, M., & Rektorova, I. (2017). Striato-cortical connections in Parkinson's and Alzheimer's diseases: Relation to cognition. *Movement Disorders*, *32*(6), 917-922. doi:10.1002/mds.26956
- Andersen, A. D., Binzer, M., Stenager, E., & Gramsbergen, J. B. (2017). Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, *135*(1), 34-56. doi:10.1111/ane.12590
- Apaydin, H., Ahlskog, J. E., Parisi, J. E., Boeve, B. F., & Dickson, D. W. (2002). Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Archives of Neurology*, *59*(1), 102-112.
- Apostolova, L. G., Beyer, M., Green, A. E., Hwang, K. S., Morra, J. H., Chou, Y. Y., . . . Thompson, P. M. (2010). Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Movement Disorders*, *25*(6), 687-695. doi:10.1002/mds.22799
- Apostolova, L. G., & Thompson, P. M. (2007). Brain mapping as a tool to study neurodegeneration. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 387-400. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.009

---

<sup>1</sup> Citace upraveny dle APA Style, 6th Edition.

- Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*(4), 518-528. doi:10.1076/1380-3395(200008)22:4;1-0;ft518
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, *11*(6 Pt 1), 805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., & Cohen, J. (1999). Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry*, *46*(9), 1309-1320.
- Atik, A., Stewart, T., & Zhang, J. (2016). Alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease. *Brain Pathology*, *26*(3), 410-418. doi:10.1111/bpa.12370
- Au, W. L., Zhou, J., Palmes, P., Sitoh, Y. Y., Tan, L. C., & Rajapakse, J. C. (2012). Levodopa and the feedback process on set-shifting in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, *33*(1), 27-39. doi:10.1002/hbm.21187
- Ba, F., & Martin, W. R. (2015). Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*(2), 87-94. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.11.007
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Review Neuroscience*, *4*(10), 829-839. doi:10.1038/nrn1201
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*, 1-29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Baggio, H. C., Sala-Llonch, R., Segura, B., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., . . . Junque, C. (2014). Functional brain networks and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, *35*(9), 4620-4634. doi:10.1002/hbm.22499
- Baggio, H. C., Segura, B., Garrido-Millan, J. L., Marti, M. J., Compta, Y., Valldeoriola, F., . . . Junque, C. (2015). Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Movement Disorders*, *30*(5), 671-679. doi:10.1002/mds.26137
- Baggio, H. C., Segura, B., & Junque, C. (2015). Resting-state functional brain networks in Parkinson's disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *21*(10), 793-801. doi:10.1111/cns.12417
- Bakin, J. S., & Weinberger, N. M. (1996). Induction of a physiological memory in the cerebral cortex by stimulation of the nucleus basalis. *Proceeding of the National Academy of Sciences U S A*, *93*(20), 11219-11224.
- Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., . . . Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, *59*(11), 1714-1720.
- Barnes, J., & Boubert, L. (2008). Executive functions are impaired in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *79*(2), 190-192. doi:10.1136/jnnp.2007.116202
- Barnes, J., & David, A. S. (2001). Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *70*(6), 727-733.
- Barton, B., Grabli, D., Bernard, B., Czernecki, V., Goldman, J. G., Stebbins, G., . . . Goetz, C. G. (2012). Clinical validation of Movement Disorder Society-recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, *27*(2), 248-253. doi:10.1002/mds.24059
- Barton, B. R., Bernard, B., Czernecki, V., Goldman, J. G., Stebbins, G., Dubois, B., & Goetz, C. G. (2014). Comparison of the Movement Disorder Society Parkinson's disease dementia criteria with neuropsychological testing. *Movement Disorders*, *29*(10), 1252-1257. doi:10.1002/mds.25902
- Bartos, A., Martinek, P., & Ripova, D. (2010). The Bristol Activities of Daily Living Scale BADLS-CZ for the Evaluation of Patients with Dementia. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *73*(6), 673-677.
- Bartus, R. T., Flicker, C., Dean, R. L., Pontecorvo, M., Figueiredo, J. C., & Fisher, S. K. (1985). Selective memory loss following nucleus basalis lesions: long term behavioral recovery despite persistent cholinergic deficiencies. *Pharmacology Biochemistry Behaviour*, *23*(1), 125-135.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscience: Exploring the brain*. Fourth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Beatty, W. W., Ryder, K. A., Gontkovsky, S. T., Scott, J. G., McSwan, K. L., & Bharucha, K. J. (2003). Analyzing the subcortical dementia syndrome of Parkinson's disease using the RBANS. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *18*(5), 509-520.
- Bedard, M. A., el Massioui, F., Malapani, C., Dubois, B., Pillon, B., Renault, B., & Agid, Y. (1998). Attentional deficits in Parkinson's disease: partial reversibility with naphthoxazine (SDZ NVI-085), a selective noradrenergic alpha 1 agonist. *Clinical Neuropharmacology*, *21*(2), 108-117.
- Bell, P. T., & Shine, J. M. (2015). Estimating Large-Scale Network Convergence in the Human Functional Connectome. *Brain Connectivity*, *5*(9), 565-574. doi:10.1089/brain.2015.0348
- Belliveau, J. W., Kennedy, D. N., Jr., McKinstry, R. C., Buchbinder, B. R., Weisskoff, R. M., Cohen, M. S., . . . Rosen, B. R. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, *254*(5032), 716-719.

- Benedict, R. H. B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test-Revised. Professional Manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Bentley, P., Driver, J., & Dolan, R. J. (2009). Modulation of fusiform cortex activity by cholinesterase inhibition predicts effects on subsequent memory. *Brain*, *132*(Pt 9), 2356-2371. doi:10.1093/brain/awp176
- Bentley, P., Driver, J., & Dolan, R. J. (2011). Cholinergic modulation of cognition: insights from human pharmacological functional neuroimaging. *Progress in Neurobiology*, *94*(4), 360-388. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.06.002
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., . . . Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(12), 1600-1611. doi:10.1002/mds.26431.
- Bertrand, E., Lechowicz, W., Szpak, G. M., & Dymecki, J. (1997). Qualitative and quantitative analysis of locus coeruleus neurons in Parkinson's disease. *Folia Neuropathologica*, *35*(2), 80-86.
- Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *78*(3), 254-259. doi:10.1136/jnnp.2006.093849
- Bezdicek, O., Ballarini, T., Buschke, H., Růžicka, F., Roth, J., Albrecht, F., . . . Jech, R. (2018a). Memory impairment in Parkinson's disease: The retrieval versus associative deficit hypothesis revisited and reconciled. *Neuropsychology* (in press).
- Bezdicek, O., Ballarini, T., Ruzicka, F., Roth, J., Mueller, K., Jech, R., & Schroeter, M. L. (2018b). Mild cognitive impairment disrupts attention network connectivity in Parkinson's disease: A combined multimodal MRI and meta-analytical study. *Neuropsychologia*, *112*, 105-115. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.011
- Bezdicek, O., Cervenkova, M., Moore, T. M., Stepankova Georgi, H., Sulc, Z., Wolk, D. A., . . . Roalf, D. R. (2018c). Determining a short form Montreal Cognitive Assessment (s-MoCA) Czech version: validity in mild cognitive impairment Parkinson's disease and cross-cultural comparison. *Assessment*, *1073191118778896*. doi:10.1177/1073191118778896
- Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., Nikolai, T., Axelrod, B. N., Michalec, J., . . . Kopecek, M. (2015a). The Prague Stroop Test: Normative standards in older Czech adults and discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *37*(8), 794-807. doi:10.1080/13803395.2015.1057106
- Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Havrankova, P., Roth, J., Jech, R., & Ruzicka, E. (2015b). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in differentiating mild cognitive impairment in Parkinson's disease and normative data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *39*(5-6), 303-311. doi:10.1159/000375365
- Bezďicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Stepankova, H., Panenkova, E., Harsa, P., . . . Ruzicka, E. (2014a). Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *77*(1), 47-53.
- Bezdicek, O., Moták, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhňálek, M., . . . Růžicka, E. (2012). Czech version of the Trail Making Test: Normative data and clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*(8), 906-914.
- Bezdicek, O., Nikolai, T., Michalec, J., Ruzicka, F., Havrankova, P., Roth, J., . . . Ruzicka, E. (2017a). The diagnostic accuracy of Parkinson's disease mild cognitive impairment battery using the Movement Disorder Society Task Force criteria. *Movement Disorders Clinical Practice*, *4*(2), 237-244. doi:10.1002/mdc3.12391
- Bezdicek, O., Nikolai, T., Nepozitek, J., Perinova, P., Kemlink, D., Dusek, P., . . . Dusek, P. (2018d). Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *The Clinical Neuropsychologist*, *32*(5), 1019-1037. doi:10.1080/13854046.2017.1394493
- Bezďicek, O., & Preiss, M. (2009). Kalifornský test verbálního učení druhé vydání: psychometrická analýza českého převodu. *Československá Psychologie*, *53*(6), 573-586.
- Bezdicek, O., Raskin, S. A., Altgassen, M., & Ruzicka, E. (2014b). Assessment of Prospective Memory - a Validity Study of Memory for Intentions Screening Test. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *77*(4), 435-443.
- Bezdicek, O., Ruzicka, F., Fendrych Mazancova, A., Roth, J., Dusek, P., Mueller, K., . . . Jech, R. (2017b). Frontal Assessment Battery in Parkinson's disease: Validity and morphological correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *23*(8), 675-684. doi:10.1017/s1355617717000522
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Axelrod, B. N., Nikolai, T., Sulc, Z., Jech, R., . . . Kopecek, M. (2017c). Clinimetric validity of the Trail Making Test Czech version in Parkinson's disease and normative data for older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *31*, 42-60. doi:10.1080/13854046.2017.1324045
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Martinec Novakova, L., & Kopecek, M. (2016). Toward the processing speed theory of activities of daily living in healthy aging: normative data of the Functional Activities Questionnaire. *Ageing Clinical and Experimental Research*, *28*(2), 239-247. doi:10.1007/s40520-015-0413-5

- Bezďicek, O., Stepankova, H., Motak, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., . . . Poreh, A. (2014c). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Aging Neuropsychology and Cognition*, *21*(6), 693-721. doi:10.1080/13825585.2013.865699
- Bezďicek, O., Sulc, Z., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Jech, R., & Ruzicka, E. (2017d). A parsimonious scoring and normative calculator for the Parkinson's disease mild cognitive impairment battery. *The Clinical Neuropsychologist*, *31*(6-7), 1231-1247. doi:10.1080/13854046.2017.1293161
- Bezďicek, O. (2014d). Struktura exekutivního deficitu u Parkinsonovy nemoci ve stadiu mírné kognitivní poruchy. In: H. Štěpánková, C. Höschl, & L. Vidovičová (Eds.), *Gerontologie – současné otázky z pohledu biomedicíny a společenských věd* (pp. 157-166). Praha: Karolinum.
- Bezďicek, O. (2017e). Struktura a mechanismy paměti. In: P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie v praxi* (pp. 119-142). Praha: Karolinum.
- Bezďicek O. (2017f). Paměť u Parkinsonovy nemoci a její vyšetření. In: P. Kulišťák (Ed.), *Klinická neuropsychologie v praxi* (pp. 457-472). Praha: Karolinum.
- Bezďicek, O., Lukavský, J., & Preiss, M. (2011). Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *74*, 36-42.
- Bhatia, K. P., & Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, *117* (Pt 4), 859-876.
- Bhattacharyya, A., Veit, J., Kretz, R., Bondar, I., & Rainer, G. (2013). Basal forebrain activation controls contrast sensitivity in primary visual cortex. *BMC Neuroscience*, *14*, 55. doi:10.1186/1471-2202-14-55
- Bigler, E. D. (2015). Structural image analysis of the brain in neuropsychology using magnetic resonance imaging (MRI) techniques. *Neuropsychology Review*, *25*(3), 224-249. doi:10.1007/s11065-015-9290-0
- Bigler, E. D. (2017). Structural neuroimaging in neuropsychology: History and contemporary applications. *Neuropsychology*, *31*(8), 934-953. doi:10.1037/neu0000418
- Bigler, E. D., Yeo, R. A., & Turkheimer, E. (1989). *Neuropsychological Function and Brain Imaging*. New York: Springer.
- Bijsterbosch, J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2017). *Introduction to Resting State fMRI Functional Connectivity*. Oxford: Oxford University Press.
- Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. (2001). *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *69*(3), 89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
- Biswal, B. B. (2012). Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage*, *62*(2), 938-944. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.090
- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallenga, A., Pilleri, M., & Antonini, A. (2014). Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism and Related Disorders*, *20*(4), 394-399. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.01.009
- Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallenga, A., & Antonini, A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, *120*(4), 627-633. doi:10.1007/s00702-013-1004-2
- Bjorklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*, *30*(5), 194-202. doi:10.1016/j.tins.2007.03.006
- Bluhm, R. L., Clark, C. R., McFarlane, A. C., Moores, K. A., Shaw, M. E., & Lanius, R. A. (2011). Default network connectivity during a working memory task. *Human Brain Mapping*, *32*(7), 1029-1035. doi:10.1002/hbm.21090
- Boecker, H., Ceballos-Baumann, A. O., Volk, D., Conrad, B., Forstl, H., & Haussermann, P. (2007). Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Archives of Neurology*, *64*(7), 984-988. doi:10.1001/archneur.64.7.984
- Boeve, B. F. (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1184*, 15-54. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x
- Boeve, B. F., Silber, M. H., & Ferman, T. J. (2004). REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *17*(3), 146-157. doi:10.1177/0891988704267465
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., . . . Dickson, D. W. (2013). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Medicine*, *14*(8), 754-762. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.015
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivanco, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M., . . . Dekosky, S. T. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology*, *253*(2), 242-247. doi:10.1007/s00415-005-0971-0
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Ivanco, L. S., Lopresti, B., Koeppe, R. A., Davis, J. G., . . . DeKosky, S. T. (2003). Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease:

- an in vivo positron emission tomographic study. *Archives of Neurology*, 60(12), 1745-1748.  
doi:10.1001/archneur.60.12.1745
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., & Onofrij, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*, 131(Pt 3), 690-705. doi:10.1093/brain/awm322
- Bondi, M. W., & Smith, G. E. (2014). Mild cognitive impairment: a concept and diagnostic entity in need of input from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(2), 129-134. doi:10.1017/S1355617714000010
- Bosboom, J. L., Stoffers, D., Stam, C. J., van Dijk, B. W., Verbunt, J., Berendse, H. W., & Wolters, E. (2006). Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study. *Clinical Neurophysiology*, 117(11), 2521-2531. doi:10.1016/j.clinph.2006.06.720
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychology Review*, 108(3), 624-652.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2017). Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *Journal of Parkinson's Disease*, 7(s1), S71-s85. doi:10.3233/jpd-179001
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rub, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology*, 249 Suppl 3, Iii/1-5.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rub, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Research*, 318(1), 121-134. doi:10.1007/s00441-004-0956-9
- Brandt, J. (1991). The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clinical Neuropsychologist*, 5(2), 125-142.
- Breen, K. C., & Drutytte, G. (2013). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the patient's perspective. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 120(4), 531-535. doi:10.1007/s00702-012-0928-2
- Brennan, L., Siderowf, A., Rubright, J. D., Rick, J., Dahodwala, N., Duda, J. E., . . . Weintraub, D. (2016). The Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire-15: Psychometric properties of a brief assessment of cognitive instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 25, 21-26. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.02.020
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277-290. doi:10.1016/j.tics.2010.04.004
- Broeders, M., de Bie, R. M., Velseboer, D. C., Speelman, J. D., Muslimovic, D., & Schmand, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 81(4), 346-352. doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5c86
- Broeders, M., Velseboer, D. C., de Bie, R., Speelman, J. D., Muslimovic, D., Post, B., . . . Schmand, B. (2013). Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: A 5-year follow-up study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(6), 695-708. doi:10.1017/S1355617713000295
- Bronnick, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O. B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25(1), 114-124. doi:10.1037/a0020857
- Bronnick, K., Ehrt, U., Emre, M., De Deyn, P. P., Wesnes, K., Tekin, S., & Aarsland, D. (2006). Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 77(10), 1136-1142. doi:10.1136/jnnp.2006.093146
- Bronnick, K., Emre, M., Tekin, S., Haugen, S. B., & Aarsland, D. (2011). Cognitive correlates of visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(5), 824-829. doi:10.1002/mds.23525
- Bruck, A., Kurki, T., Kaasinen, V., Vahlberg, T., & Rinne, J. O. (2004). Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 75(10), 1467-1469. doi:10.1136/jnnp.2003.031237
- Bruck, A., Portin, R., Lindell, A., Laihininen, A., Bergman, J., Haaparanta, M., . . . Rinne, J. O. (2001). Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci Lett*, 311(2), 81-84.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 10(3), 186-198. doi:10.1038/nrn2575

- Burn, D., Weintraub, D., Ravina, B., & Litvan, I. (2014). Cognition in movement disorders: where can we hope to be in ten years? *Movement Disorders*, 29(5), 704-711. doi:10.1002/mds.25850
- Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M., Molloy, S., O'Brien, J. T., & McKeith, I. G. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 77(5), 585-589. doi:10.1136/jnnp.2005.081711
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127(Pt 4), 791-800. doi:10.1093/brain/awh088
- Buschke, H. (2014). Rationale of the Memory Binding Test. In L. Nilsson & N. Ohta (Eds.), *Dementia and memory* (pp. 55-71). Hove, East Sussex: Psychology Press.
- Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*, 315(5820), 1860-1862. doi:10.1126/science.1138071
- Buter, T. C., van den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, 70(13), 1017-1022. doi:10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24
- Butt, A. E., & Hodge, G. K. (1995). Acquisition, retention, and extinction of operant discriminations in rats with nucleus basalis magnocellularis lesions. *Behavioral Neuroscience*, 109(4), 699-713.
- Buxton, R. (2009). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques* (2nd ed. ed.). Cambridge: Cambridge University Press.
- Buytenhuijs, E. L., Berger, H. J., Van Spaendonck, K. P., Horstink, M. W., Borm, G. F., & Cools, A. R. (1994). Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 32(3), 335-342.
- Buzsaki, G., Bickford, R. G., Ponomareff, G., Thal, L. J., Mandel, R., & Gage, F. H. (1988). Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *Journal of Neuroscience*, 8(11), 4007-4026.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (1997). Imaging cognition: An empirical review of PET studies with normal subjects. *J Cogn Neurosci*, 9(1), 1-26. doi:10.1162/jocn.1997.9.1.1
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 1-47.
- Calabresi, P., Picconi, B., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2006). A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurology*, 5(11), 974-983. doi:10.1016/s1474-4422(06)70600-7
- Camicioli, R., Gee, M., Bouchard, T. P., Fisher, N. J., Hanstock, C. C., Emery, D. J., & Martin, W. R. (2009). Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(3), 187-195. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.05.002
- Camicioli, R., Moore, M. M., Kinney, A., Corbridge, E., Glassberg, K., & Kaye, J. A. (2003). Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Movement Disorders*, 18(7), 784-790. doi:10.1002/mds.10444
- Canu, E., Agosta, F., Sarasso, E., Volonte, M. A., Basaia, S., Stojkovic, T., . . . Filippi, M. (2015). Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. *Human Brain Mapping*, 36(12), 5064-5078. doi:10.1002/hbm.22994
- Carriere, N., Lopes, R., Defebvre, L., Delmaire, C., & Dujardin, K. (2015). Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*, 84(21), 2116-2123. doi:10.1212/wnl.0000000000001619
- Cash, R., Dennis, T., L'Heureux, R., Raisman, R., Javoy-Agid, F., & Scatton, B. (1987). Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology*, 37(1), 42-46.
- Castrioto, A., Lhommee, E., Moro, E., & Krack, P. (2014). Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 13(3), 287-305. doi:10.1016/s1474-4422(13)70294-1
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Mahant, P., . . . Adler, C. H. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13(6), 348-354. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.01.003
- Ciechanover, A. (2015). The unravelling of the ubiquitin system. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16(5), 322-324. doi:10.1038/nrm3982
- Cohn, M., Giannoylis, I., De Belder, M., Saint-Cyr, J. A., & McAndrews, M. P. (2016). Associative reinstatement memory measures hippocampal function in Parkinson's Disease. *Neuropsychologia*, 90, 25-32. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.026
- Cohn, M., Moscovitch, M., & Davidson, P. S. (2010). Double dissociation between familiarity and recollection in Parkinson's disease as a function of encoding tasks. *Neuropsychologia*, 48(14), 4142-4147. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.013
- Colosimo, C., Hughes, A. J., Kilford, L., & Lees, A. J. (2003). Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 74(7), 852-856.



- Compta, Y., Parkkinen, L., O'Sullivan, S. S., Vandrovcova, J., Holton, J. L., Collins, C., . . . Revesz, T. (2011). Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*, *134*(Pt 5), 1493-1505. doi:10.1093/brain/awr031
- Constantinescu, R., & Mondello, S. (2012). Cerebrospinal fluid biomarker candidates for parkinsonian disorders. *Frontiers in Neurology*, *3*, 187. doi:10.3389/fneur.2012.00187
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex*, *11*, 1136-1143.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 1431-1441.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*(1), 1-23. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024
- Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T. E., Snyder, A. Z., Ollinger, J. M., Drury, H. A., . . . Shulman, G. L. (1998). A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron*, *21*(4), 761-773.
- Costa, A., Monaco, M., Zabberoni, S., Peppe, A., Perri, R., Fadda, L., . . . Carlesimo, G. A. (2014). Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment. *Plos One*, *9*(1), e86233. doi:10.1371/journal.pone.0086233
- Dafsari, H. S., Reddy, P., Herchenbach, C., Wawro, S., Petry-Schmelzer, J. N., Visser-Vandewalle, V., . . . Timmermann, L. (2016). Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, *9*(1), 78-85. doi:https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.08.005
- Dafsari, H. S., Weiss, L., Silverdale, M., Rizos, A., Reddy, P., Ashkan, K., . . . Timmermann, L. (2018). Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, *11*(4), 867-874. doi:10.1016/j.brs.2018.02.015
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, *103*(37), 13848-13853. doi:10.1073/pnas.0601417103
- Dan, R., Ruzicka, F., Bezdicek, O., Ruzicka, E., Roth, J., Vymazal, J., . . . Jech, R. (2017). Separate neural representations of depression, anxiety and apathy in Parkinson's disease. *Scientific Reports*, *7*(1), 12164. doi:10.1038/s41598-017-12457-6
- Dawes, R. M., Faust, D., & Meehl, P. E. (1989). Clinical versus actuarial judgment. *Science*, *243*(4899), 1668-1674.
- Dehaene, S., & Changeux, J. P. (2011). Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*, *70*(2), 200-227. doi:10.1016/j.neuron.2011.03.018
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *84*(7), 774-783. doi:10.1136/jnnp-2011-301817
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2016). Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *42*(1), 33-50. doi:10.1111/nan.12298
- Delenclos, M., Jones, D. R., McLean, P. J., & Uitti, R. J. (2016). Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism and Related Disorders*, *22 Suppl 1*, S106-110. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.048
- Delis, D. C., Kramer, J., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *The California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II) Manual*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience*, *18*, 193-222. doi:10.1146/annurev.ne.18.030195.001205
- Diederich, N. J., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2005). Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Movement Disorders*, *20*(2), 130-140. doi:10.1002/mds.20308
- Diez-Cirarda, M., Ibarretxe-Bilbao, N., Pena, J., & Ojeda, N. (2018). Neurorehabilitation in Parkinson's disease: A critical review of cognitive rehabilitation effects on cognition and brain. *Neural Plasticity*, *2018*, 2651918. doi:10.1155/2018/2651918
- Diez-Cirarda, M., Strafella, A. P., Kim, J., Pena, J., Ojeda, N., Cabrera-Zubizarreta, A., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *NeuroImage Clinical*, *17*, 847-855. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.013
- Dimberger, G., Frith, C. D., & Jahanshahi, M. (2005). Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing. *NeuroImage*, *25*(2), 588-599. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.11.023
- Dimberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Journal of Neuropsychology*, *7*(2), 193-224. doi:10.1111/jnp.12028
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., . . . Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, *22*(16), 2314-2324. doi:10.1002/mds.21844

- Dubois, B., Malapani, C., Verin, M., Rogelet, P., Deweer, B., & Pillon, B. (1994). [Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson disease]. *Revue Neurologique (Paris)*, *150*(11), 763-770.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *244*(1), 2-8.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621-1626.
- Duncan, J. (1980). The locus of interference in the perception of simultaneous stimuli. *Psychol Rev*, *87*(3), 272-300.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Leipzig: Verlag von Duncker & Humblot.
- Eddy, D. M. (1990). Clinical decision making: from theory to practice. Practice policies--guidelines for methods. *JAMA*, *263*(13), 1839-1841.
- Edelstyn, N. M., John, C. M., Shepherd, T. A., Drakeford, J. L., Clark-Carter, D., Ellis, S. J., & Mayes, A. R. (2015). Evidence of an amnesia-like cued-recall memory impairment in nondementing idiopathic Parkinson's disease. *Cortex*, *71*, 85-101. doi:10.1016/j.cortex.2015.06.021
- Edelstyn, N. M., Mayes, A. R., Condon, L., Tunnicliffe, M., & Ellis, S. J. (2007). Recognition, recollection, familiarity and executive function in medicated patients with moderate Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*, *1*(Pt 2), 131-147.
- Edelstyn, N. M. J., Shepherd, T. A., Mayes, A. R., Sherman, S. M., & Ellis, S. J. (2010). Effect of disease severity and dopaminergic medication on recollection and familiarity in patients with idiopathic nondementing Parkinson's. *Neuropsychologia*, *48*(5), 1367-1375. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.039
- Elfmarkova, N., Gajdos, M., Mrackova, M., Mekyska, J., Mikl, M., & Rektorova, I. (2016). Impact of Parkinson's disease and levodopa on resting state functional connectivity related to speech prosody control. *Parkinsonism and Related Disorders*, *22 Suppl 1*, S52-55. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.006
- Emre, M. (2007). Treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *13 Suppl 3*, S457-461. doi:10.1016/s1353-8020(08)70049-x
- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E. J., Deuschl, G., De Deyn, P. P., . . . Lane, R. (2004). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, *351*(24), 2509-2518. doi:10.1056/NEJMoa041470
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., . . . Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(12), 1689-1707; quiz 1837. doi:10.1002/mds.21507
- Emre, M., Poewe, W., De Deyn, P. P., Barone, P., Kulisevsky, J., Pourcher, E., . . . Strohmaier, C. (2014). Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clinical Neuropharmacology*, *37*(1), 9-16. doi:10.1097/wnf.0000000000000010
- Fell, J., & Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nature Review Neuroscience*, *12*(2), 105-118. doi:10.1038/nrn2979
- Fenelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, *123* ( Pt 4), 733-745.
- Fereshtehnejad, S. M., Montplaisir, J. Y., Pelletier, A., Gagnon, J. F., Berg, D., & Postuma, R. B. (2017). Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Movement Disorders*, *32*(6), 865-873. doi: 10.1002/mds.26989.
- Filippi, M., Agosta, F., Scola, E., Canu, E., Magnani, G., Marcone, A., . . . Falini, A. (2013). Functional network connectivity in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Cortex*, *49*(9), 2389-2401. doi:10.1016/j.cortex.2012.09.017
- Fling, B. W., Cohen, R. G., Mancini, M., Nutt, J. G., Fair, D. A., & Horak, F. B. (2013). Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain*, *136*(Pt 8), 2405-2418. doi:10.1093/brain/awt172
- Floresco, S. B., & Magyar, O. (2006). Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl)*, *188*(4), 567-585. doi:10.1007/s00213-006-0404-5
- Flowers, K. A., Pearce, I., & Pearce, J. M. (1984). Recognition memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *47*(11), 1174-1181.
- Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, *127*(Pt 3), 550-560. doi:10.1093/brain/awh067
- Foltynie, T., Goldberg, T. E., Lewis, S. G., Blackwell, A. D., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R., . . . Barker, R. A. (2004). Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val158met polymorphism. *Movement Disorders*, *19*(8), 885-891. doi:10.1002/mds.20118
- Foo, H., Mak, E., Chander, R. J., Ng, A., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., . . . Kandiah, N. (2017). Associations of hippocampal subfields in the progression of cognitive decline related to Parkinson's disease. *NeuroImage Clinical*, *14*, 37-42. doi:10.1016/j.nicl.2016.12.008

- Frydrychova, Z., Kopecek, M., Bezdicek, O., & Georgi, H. S. (2018). Czech normative study of the revised Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) in older adults. *Československá Psychologie*, 62(4), 330-349.
- Fuller, P. M., Sherman, D., Pedersen, N. P., Saper, C. B., & Lu, J. (2011). Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *J Comp Neurol*, 519(5), 933-956. doi:10.1002/cne.22559
- Fuster, D. (2008). *The prefrontal cortex*. London: Elsevier.
- Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., & Genier Marchand, D. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Frontiers in Neurology*, 3, 82. doi:10.3389/fneur.2012.00082
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Mazza, S., Doyon, J., & Montplaisir, J. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurology*, 5(5), 424-432. doi:10.1016/s1474-4422(06)70441-0
- Gallagher, D. A., Parkkinen, L., O'Sullivan, S. S., Spratt, A., Shah, A., Davey, C. C., . . . Schrag, A. (2011). Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain*, 134(Pt 11), 3299-3309. doi:10.1093/brain/awr225
- Galvin, J. E., Pollack, J., & Morris, J. C. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*, 67(9), 1605-1611. doi:10.1212/01.wnl.0000242630.52203.8f
- Garcia-Diaz, A. I., Segura, B., Baggio, H. C., Uribe, C., Campabadal, A., Abos, A., . . . Junque, C. (2018). Cortical thinning correlates of changes in visuospatial and visuoperceptual performance in Parkinson's disease: A 4-year follow-up. *Parkinsonism and Related Disorders*, 46, 62-68. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.11.003
- Gaspar, P., & Gray, F. (1984). Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathologica*, 64(1), 43-52.
- Geurtsen, G. J., Hoogland, J., Goldman, J. G., Schmand, B. A., Troster, A. I., Burn, D. J., . . . Criteria, M. D. S. S. G. o. t. V. o. P.-M. (2014). Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(2), 131-137. doi:10.3233/JPD-130304
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1991). Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 54(5), 388-396.
- Goard, M., & Dan, Y. (2009). Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes. *Nature Neuroscience*, 12(11), 1444-1449. doi:10.1038/nn.2402
- Goetz, C. G., Fan, W., Leurgans, S., Bernard, B., & Stebbins, G. T. (2006). The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 63(5), 713-716. doi:10.1001/archneur.63.5.713
- Goetz, C. G., Leurgans, S., Pappert, E. J., Raman, R., & Stemer, A. B. (2001). Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*, 57(11), 2078-2082.
- Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (1993). Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 43(11), 2227-2229.
- Goetz, C. G., Vaughan, C. L., Goldman, J. G., & Stebbins, G. T. (2014). I finally see what you see: Parkinson's disease visual hallucinations captured with functional neuroimaging. *Movement Disorders*, 29(1), 115-117. doi:10.1002/mds.25554
- Goldman, J. G., Andrews, H., Amara, A., Naito, A., Alcalay, R. N., Shaw, L. M., . . . Kang, U. J. (2018). Cerebrospinal fluid, plasma, and saliva in the BioFIND study: Relationships among biomarkers and Parkinson's disease Features. *Movement Disorders*, 33(2), 282-288. doi:10.1002/mds.27232
- Goldman, J. G., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(14), 1972-1979. doi:10.1002/mds.25655
- Goldman, J. G., Holden, S., Ouyang, B., Bernard, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2015). Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: how many and which neuropsychological tests? *Movement Disorders*, 30(3), 402-406. doi:10.1002/mds.26084
- Goldman, J. G., Holden, S. K., Litvan, I., McKeith, I., Stebbins, G. T., & Taylor, J. P. (2018). Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, 33(4), 503-510. doi:10.1002/mds.27323
- Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Dinh, V., Bernard, B., Merkitch, D., deToledo-Morrell, L., & Goetz, C. G. (2014). Visuoperceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain*, 137(Pt 3), 849-859. doi:10.1093/brain/awt360
- Goldman, J. G., & Weintraub, D. (2015). Advances in the treatment of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(11), 1471-1489. doi:10.1002/mds.26352
- Goldman, J. G., Weis, H., Stebbins, G., Bernard, B., & Goetz, C. G. (2012). Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(9), 1129-1136. doi:10.1002/mds.25062
- Goldman, J. G., Williams-Gray, C., Barker, R. A., Duda, J. E., & Galvin, J. E. (2014). The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement Disorders*, 29(5), 608-621. doi:10.1002/mds.25866
- Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 111(Pt 2), 299-321.

- Gonzalez-Redondo, R., Garcia-Garcia, D., Clavero, P., Gasca-Salas, C., Garcia-Eulate, R., Zubieta, J. L., . . . Rodriguez-Oroz, M. C. (2014). Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain*, *137*(Pt 8), 2356-2367. doi:10.1093/brain/awu159
- Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltyniec, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*, *138*(Pt 6), 1454-1476. doi:10.1093/brain/awv104
- Gratwicke, J., Kahan, J., Zrinzo, L., Hariz, M., Limousin, P., Foltyniec, T., & Jahanshahi, M. (2013). The nucleus basalis of Meynert: a new target for deep brain stimulation in dementia? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10 Pt 2), 2676-2688. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.09.003
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, *100*(1), 253-258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, *3*(1), 13-36.
- Guedj, E., Allali, G., Goetz, C., Le Ber, I., Volteau, M., Lacomblez, L., . . . Dubois, B. (2008). Frontal Assessment Battery is a marker of dorsolateral and medial frontal functions: A SPECT study in frontotemporal dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *273*(1-2), 84-87.
- Guella, I., Evans, D. M., Szu-Tu, C., Nosova, E., Bortnick, S. F., Goldman, J. G., . . . Grp, S. C. S. (2016). Alpha-synuclein genetic variability: A biomarker for dementia in Parkinson disease. *Annals of Neurology*, *79*(6), 991-999. doi:10.1002/ana.24664
- Hacker, C. D., Perlmutter, J. S., Criswell, S. R., Ances, B. M., & Snyder, A. Z. (2012). Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain*, *135*(Pt 12), 3699-3711. doi:10.1093/brain/aws281
- Hall, H., Reyes, S., Landeck, N., Bye, C., Leanza, G., Double, K., . . . Kirik, D. (2014). Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain*, *137*(Pt 9), 2493-2508. doi:10.1093/brain/awu193
- Hallett, M. (1993). Physiology of basal ganglia disorders: an overview. *Canadian Journal of the Neurological Sciences*, *20*(3), 177-183.
- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(5), 634-650. doi:10.1002/mds.25857
- Hanyu, H., Asano, T., Sakurai, H., Tanaka, Y., Takasaki, M., & Abe, K. (2002). MR analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer disease, and other types of dementia. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, *23*(1), 27-32.
- Harding, A. J., Broe, G. A., & Halliday, G. M. (2002). Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*, *125*(Pt 2), 391-403.
- Harding, A. J., & Halliday, G. M. (2001). Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathologica*, *102*(4), 355-363.
- Hartje, W. (2006). *Klinische Neuropsychologie*: Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hasselmo, M. E., & McGaughy, J. (2004). High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Progress in Brain Research*, *145*, 207-231. doi:10.1016/s0079-6123(03)45015-2
- Hattori, T., Orimo, S., Aoki, S., Ito, K., Abe, O., Amano, A., . . . Mizusawa, H. (2012). Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, *33*(3), 727-739. doi:10.1002/hbm.21245
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, *23*(6), 837-844. doi:10.1002/mds.21956
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(4), 608-622. doi:10.1017/s1355617704104141
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*(4), 516-528. doi:10.1080/13803390490515469
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 217-222.
- Hilker, R., Thomas, A. V., Klein, J. C., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., . . . Heiss, W. D. (2005). Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, *65*(11), 1716-1722. doi:10.1212/01.wnl.0000191154.78131.f6
- Hillyard, S. A., Hink, R. F., Schwent, V. L., & Picton, T. W. (1973). Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, *182*(4108), 177-180.
- Hindle, J. V., Petrelli, A., Clare, L., & Kalbe, E. (2013). Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*, *28*(8), 1034-1049. doi:10.1002/mds.25377

- Hodgson, T., Chamberlain, M., Parris, B., James, M., Gutowski, N., Husain, M., & Kennard, C. (2007). The role of the ventrolateral frontal cortex in inhibitory oculomotor control. *Brain*, *130*(Pt 6), 1525-1537. doi:10.1093/brain/awm064
- Hoogendijk, W. J., Pool, C. W., Troost, D., van Zwieten, E., & Swaab, D. F. (1995). Image analyser-assisted morphometry of the locus coeruleus in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, *118* (Pt 1), 131-143.
- Hoogland, J., Boel, J. A., de Bie, R. M. A., Geskus, R. B., Schmand, B. A., Dalrymple-Alford, J. C., . . . Geurtsen, G. J. (2017). Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia. *Movement Disorders*, *32*(7), 1056-1065. doi:10.1002/mds.27002
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(21), 1738-1745. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
- Hornykiewicz, O. (2008). Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. *Neurodegenerative Diseases*, *5*(3-4), 114-117. doi:10.1159/000113678
- Horvath, J., Herrmann, F. R., Burkhard, P. R., Bouras, C., & Kovari, E. (2013). Neuropathology of dementia in a large cohort of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *19*(10), 864-868; discussion 864. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.05.010
- Hosokai, Y., Nishio, Y., Hirayama, K., Takeda, A., Ishioka, T., Sawada, Y., . . . Mori, E. (2009). Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, *24*(6), 854-862. doi:10.1002/mds.22444
- Hou, Y., Yang, J., Luo, C., Song, W., Ou, R., Liu, W., . . . Shang, H. (2016). Dysfunction of the default mode network in drug-naive Parkinson's disease with mild cognitive impairments: A resting-state fMRI study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*, 247. doi:10.3389/fnagi.2016.00247
- Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *70*(16 Pt 2), 1470-1477. doi:10.1212/01.wnl.0000304050.05332.9c
- Huang, C., Mattis, P., Tang, C., Perrine, K., Carbon, M., & Eidelberg, D. (2007). Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*, *34*(2), 714-723. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.003
- Hubbard, E. M., Piazza, M., Pinel, P., & Dehaene, S. (2005). Interactions between number and space in parietal cortex. *Nat Rev Neurosci*, *6*(6), 435-448. doi:10.1038/nrn1684
- Huerta, P. T., & Lisman, J. E. (1993). Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature*, *364*(6439), 723-725. doi:10.1038/364723a0
- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2008). *Functional Magnetic Resonance Imaging* (2nd Edition ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *55*(3), 181-184.
- Hurtig, H. I., Trojanowski, J. Q., Galvin, J., Ewbank, D., Schmidt, M. L., Lee, V. M., . . . Arnold, S. E. (2000). Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *54*(10), 1916-1921.
- Chelune, G. J. (2010). Evidence-based research and practice in clinical neuropsychology. *Clinical Neuropsychologist*, *24*(3), 454-467. doi:10.1080/13854040802360574
- Chiaravalloti, N. D., Ibarretxe-Bilbao, N., DeLuca, J., Rusu, O., Pena, J., Garcia-Gorostiaga, I., & Ojeda, N. (2014). The source of the memory impairment in Parkinson's disease: acquisition versus retrieval. *Movement Disorders*, *29*(6), 765-771. doi:10.1002/mds.25842
- Choi, S. H., Jung, T. M., Lee, J. E., Lee, S. K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2012). Volumetric analysis of the substantia innominata in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Neurobiology Aging*, *33*(7), 1265-1272. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.015
- Christopher, L., Marras, C., Duff-Canning, S., Koshimori, Y., Chen, R., Boileau, I., . . . Strafella, A. P. (2014). Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Brain*, *137*(Pt 2), 565-575. doi:10.1093/brain/awt337
- Christopher, L., & Strafella, A. P. (2013). Neuroimaging of brain changes associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*, *7*(2), 225-240. doi:10.1111/jnp.12015
- Chung, S. J., Yoo, H. S., Oh, J. S., Kim, J. S., Ye, B. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2018). Effect of striatal dopamine depletion on cognition in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *51*, 43-48. doi:https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.048

- Ibarretxe-Bilbao, N., Ramirez-Ruiz, B., Junque, C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Bargallo, N., . . . Tolosa, E. (2010). Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *81*(6), 650-657. doi:10.1136/jnnp.2009.179655
- Ibarretxe-Bilbao, N., Zarei, M., Junque, C., Marti, M. J., Segura, B., Vendrell, P., . . . Tolosa, E. (2011). Dysfunctions of cerebral networks precede recognition memory deficits in early Parkinson's disease. *Neuroimage*, *57*(2), 589-597. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.04.049
- Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., Xie, S. X., Robinson, J. L., Van Deerlin, V., . . . Trojanowski, J. Q. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of Neurology*, *72*(4), 587-598. doi:10.1002/ana.23659
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., . . . Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *14*(4), 535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., . . . Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, *87*(5), 539-547. doi:10.1212/wnl.0000000000002923
- Jacobson, S. C., Blanchard, M., Connolly, C. C., Cannon, M., & Garavan, H. (2011). An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain and Cognition*, *77*(1), 60-70. doi:10.1016/j.bandc.2011.06.001
- Jacoby, L. L. (1991). A process dissociation framework - separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, *30*(5), 513-541. doi:10.1016/0749-596x(91)90025-f
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Rothwell, J. C., & Obeso, J. A. (2015). A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nature Review Neuroscience*, *16*(12), 719-32. doi: 10.1038/nrn4038.
- Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., . . . et al. (1990). Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*, *40*(10), 1529-1534.
- Janvin, C. C., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *18*(3), 149-154. doi:10.1177/0891988705277540
- Javoy-Agid, F., & Agid, Y. (1980). Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology*, *30*(12), 1326-1330.
- Jech, R. (2016). Deep brain stimulation in Parkinson's disease - revision of the indication criteria? *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *79*(5), 515-515.
- Jech, R., Mueller, K., Schroeter, M. L., & Ruzicka, E. (2013). Levodopa increases functional connectivity in the cerebellum and brainstem in Parkinson's disease. *Brain*, *136*(Pt 7), e234. doi:10.1093/brain/awt015
- Jech, R., Růžička, E., Nebuželský, A., Krásenský, J., Obenberger, J., & Seidl, Z. (1999). Funkční magnetická rezonance a evokované potenciály – základní principy a aplikace. *Psychiatrie*, *4*, 228-234.
- Jenkinson, M., & Chappell, M. (2017). *Introduction to Neuroimaging Analysis*. Oxford: Oxford University Press.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chetelat, G., . . . Subjective Cognitive Decline Initiative Working Group (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *10*(6), 844-852. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
- Jones, B. E. (2004). Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog Brain Res*, *145*, 157-169. doi:10.1016/s0079-6123(03)45011-5
- Jubault, T., Monetta, L., Strafella, A. P., Lafontaine, A. L., & Monchi, O. (2009). L-dopa medication in Parkinson's disease restores activity in the motor cortico-striatal loop but does not modify the cognitive network. *Plos One*, *4*(7), e6154. doi:10.1371/journal.pone.0006154
- Junque, C., Ramirez-Ruiz, B., Tolosa, E., Summerfield, C., Marti, M. J., Pastor, P., . . . Mercader, J. M. (2005). Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, *20*(5), 540-544. doi:10.1002/mds.20371
- Kagi, G., Bhatia, K. P., & Tolosa, E. (2010). The role of DAT-SPECT in movement disorders. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *81*(1), 5-12. doi:10.1136/jnnp.2008.157370
- Kahana, M. J. (2014). *Foundations of Human Memory*. New York: Oxford University Press.
- Kalaitzakis, M. E., Christian, L. M., Moran, L. B., Graeber, M. B., Pearce, R. K., & Gentleman, S. M. (2009). Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *15*(3), 196-204. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.05.007
- Kalbe, E., Reberg, S. P., Heber, I., Kronenbueger, M., Schulz, J. B., Storch, A., . . . Dodel, R. (2016). Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *87*(10), 1099-1105. doi:10.1136/jnnp-2016-313838
- Kalia, L. V. (2018). Biomarkers for cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *46 Suppl 1*, S19-s23. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.023
- Kalmbach, A., Hedrick, T., & Waters, J. (2012). Selective optogenetic stimulation of cholinergic axons in neocortex. *J Neurophysiol*, *107*(7), 2008-2019. doi:10.1152/jn.00870.2011

- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2012). *Principles of Neural Science*. Fifth Edition. McGraw-Hill Education.
- Kastner, S., & Ungerleider, L. G. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 315-341. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.315
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, *9*(12), 1200-1213. doi:10.1016/s1474-4422(10)70212-x
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Diseases*, *11*(2), 79-92. doi:10.1159/000341998
- Kelly, V. E., Johnson, C. O., McGough, E. L., Shumway-Cook, A., Horak, F. B., Chung, K. A., . . . Leverenz, J. B. (2015). Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*(7), 692-697. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.04.002
- Kempster, P. A., O'Sullivan, S. S., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2010). Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*, *133*(Pt 6), 1755-1762. doi:10.1093/brain/awq059
- Kida, Y., Tachibana, H., Takeda, M., Yoshikawa, H., & Okita, T. (2007). Recognition memory for unfamiliar faces in Parkinson's disease: behavioral and electrophysiologic measures. *Parkinsonism and Related Disorders*, *13*(3), 157-164. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.08.012
- Kilgard, M. P., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science*, *279*(5357), 1714-1718.
- Kim, H. J., Jeon, B. S., & Paek, S. H. (2015). Nonmotor Symptoms and Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Journal of Movement Disorders*, *8*(2), 83-91. doi:10.14802/jmd.15010
- Klein, J. C., Eggers, C., Kalbe, E., Weisenbach, S., Hohmann, C., Vollmar, S., . . . Hilker, R. (2010). Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*, *74*(11), 885-892. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d55f61
- Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R., . . . Deuschl, G. (2006). Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders*, *21 Suppl 14*, S290-304. doi:10.1002/mds.20962
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2015). *Fundamentals of Human Neuropsychology* (7th Edition ed.). New York: Worth Publishers.
- Kopecek, M., Stepankova, H., Lukavsky, J., Ripova, D., Nikolai, T., & Bezdicek, O. (2017). Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Applied Neuropsychology-Adult*, *24*(1), 23-29. doi:10.1080/23279095.2015.1065261
- Kortte, K. B., Horner, M. D., & Windham, W. K. (2002). The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, *9*(2), 106-109. doi:10.1207/s15324826an0902\_5
- Koshimori, Y., Cho, S. S., Criaud, M., Christopher, L., Jacobs, M., Ghadery, C., . . . Strafella, A. P. (2016). Disrupted nodal and hub organization account for brain network abnormalities in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*, 259. doi:10.3389/fnagi.2016.00259
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, *26*(13), 2305-2315. doi:10.1002/mds.23868
- Kuhl, D. E., Minoshima, S., Fessler, J. A., Frey, K. A., Foster, N. L., Ficaró, E. P., . . . Koeppe, R. A. (1996). In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *40*(3), 399-410. doi:10.1002/ana.410400309
- Kulišťák, P., & kol. (2017). *Klinická neuropsychologie v praxi*. Praha: Karolinum.
- Laatu, S., Revonsuo, A., Pihko, L., Portin, R., & Rinne, J. O. (2004). Visual object recognition deficits in early Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *10*(4), 227-233. doi:10.1016/j.parkreldis.2004.02.001
- Lanskey, J. H., McColgan, P., Schrag, A. E., Acosta-Cabronero, J., Rees, G., Morris, H. R., & Weil, R. S. (2018). Can neuroimaging predict dementia in Parkinson's disease? *Brain*, *141*(9), 2545-2560. doi:10.1093/brain/awy211
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Breen, D. P., Khoo, T. K., Williams-Gray, C. H., . . . Burn, D. J. (2017). Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *88*(8), 648-652. doi:10.1136/jnnp-2016-315099
- Leanza, G., Muir, J., Nilsson, O. G., Wiley, R. G., Dunnett, S. B., & Bjorklund, A. (1996). Selective immunolesioning of the basal forebrain cholinergic system disrupts short-term memory in rats. *European Journal of Neuroscience*, *8*(7), 1535-1544.
- Lee, A. C., Harris, J. P., & Calvert, J. E. (1998). Impairments of mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *36*(1), 109-114.
- Lee, E. Y., Sen, S., Eslinger, P. J., Wagner, D., Shaffer, M. L., Kong, L., . . . Huang, X. (2013). Early cortical gray matter loss and cognitive correlates in non-demented Parkinson's patients. *Parkinsonism and Related Disorders*, *19*(12), 1088-1093. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.07.018

- Lee, H., Fell, J., & Axmacher, N. (2013). Electrical engram: how deep brain stimulation affects memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(11), 574-584. doi:10.1016/j.tics.2013.09.002
- Lee, J. E., Park, B., Song, S. K., Sohn, Y. H., Park, H. J., & Lee, P. H. (2010). A comparison of gray and white matter density in patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Movement Disorders*, 25(1), 28-34. doi:10.1002/mds.22858
- Lee, M. G., Hassani, O. K., Alonso, A., & Jones, B. E. (2005). Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *Journal of Neuroscience*, 25(17), 4365-4369. doi:10.1523/jneurosci.0178-05.2005
- Lees, A. J., & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, 106 (Pt 2), 257-270.
- Lehrner, J., Pusswald, G., Fertl, E., Strubreither, W., & Kryspin-Exner, I. (2011). *Klinische Neuropsychologie. Grundlagen - Diagnostik - Rehabilitation*. (2. ed.). Wien/New York: Springer.
- Levin, B. E., Llabre, M. M., Reisman, S., Weiner, W. J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C., & Brown, M. C. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 41(3), 365-369.
- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Cote, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., . . . Marder, K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(6), 1221-1226. doi:10.1002/mds.10280
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *Journal of Neuroscience*, 23(15), 6351-6356.
- Lewis, S. J., Slabosz, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 823-832. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.001
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press.
- Liepert, I., Reimold, M., Maetzler, W., Godau, J., Reischl, G., Gaenslen, A., . . . Berg, D. (2009). Cortical hypometabolism assessed by a metabolic ratio in Parkinson's disease primarily reflects cognitive deterioration-[18F]FDG-PET. *Movement Disorders*, 24(10), 1504-1511. doi:10.1002/mds.22662
- Lill, C. M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Molecular Cell Probes*, 30(6), 386-396. doi:10.1016/j.mcp.2016.11.001.
- Lindner, A., Iyer, A., Kagan, I., & Andersen, R. A. (2010). Human posterior parietal cortex plans where to reach and what to avoid. *Journal of Neuroscience*, 30(35), 11715-11725. doi:10.1523/jneurosci.2849-09.2010
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, 26(10), 1814-1824. doi:10.1002/mds.23823
- Litvan, I., Goldman, J. G., Troster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349-356. doi:10.1002/mds.24893
- Litvinenko, I. V., Odinak, M. M., Mogil'naya, V. I., & Emelin, A. Y. (2008). Efficacy and safety of galantamine (remnilyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 38(9), 937-945. doi:10.1007/s11055-008-9077-3
- Lohmann, G., Margulies, D. S., Horstmann, A., Pleger, B., Lepsien, J., Goldhahn, D., . . . Turner, R. (2010). Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fMRI data of the human brain. *Plos One*, 5(4), e10232. doi:10.1371/journal.pone.0010232
- Luo, C. Y., Guo, X. Y., Song, W., Chen, Q., Cao, B., Yang, J., . . . Shang, H. F. (2015). Functional connectome assessed using graph theory in drug-naive Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 262(6), 1557-1567. doi:10.1007/s00415-015-7750-3
- Luria, A. R. (1973). *The Working Brain. An Introduction to Neuropsychology*. New York: Basic Books.
- MacDonald, P. A., MacDonald, A. A., Seergobin, K. N., Tamjeedi, R., Ganjavi, H., Provost, J. S., & Monchi, O. (2011). The effect of dopamine therapy on ventral and dorsal striatum-mediated cognition in Parkinson's disease: support from functional MRI. *Brain*, 134, 1447-1463.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, 109(2), 163-203.
- Mahowald, M. W., & Schenck, C. H. (2013). REM sleep behaviour disorder: a marker of synucleinopathy. *Lancet Neurology*, 12(5), 417-419. doi:10.1016/s1474-4422(13)70078-4
- Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A., Duda, J. E., Have, T. T., Hurtig, H. I., . . . Weintraub, D. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(3), 226-231. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.05.006



- Mandel, R. J., Gage, F. H., & Thal, L. J. (1989). Spatial learning in rats: correlation with cortical choline acetyltransferase and improvement with NGF following NBM damage. *Experimental Neurology*, *104*(3), 208-217.
- Mandler, G. (1980). Recognizing - The judgement of previous occurrence. *Psychological Review*, *87*(3), 252-271. doi:10.1037//0033-295x.87.3.252
- Manni, R., Sinforiani, E., Pacchetti, C., Zucchella, C., Cremascoli, R., & Terzaghi, M. (2013). Cognitive dysfunction and REM sleep behavior disorder: key findings in the literature and preliminary longitudinal findings. *International Journal of Psychophysiology*, *89*(2), 213-217. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.04.003
- Manza, P., Zhang, S., Li, C. S., & Leung, H. C. (2016). Resting-state functional connectivity of the striatum in early-stage Parkinson's disease: Cognitive decline and motor symptomatology. *Human Brain Mapping*, *37*(2), 648-662. doi:10.1002/hbm.23056
- Marie, R. M., Barre, L., Dupuy, B., Viader, F., Defer, G., & Baron, J. C. (1999). Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, *260*(2), 77-80.
- Marklund, P., Larsson, A., Elgh, E., Linder, J., Riklund, K. A., Forsgren, L., & Nyberg, L. (2009). Temporal dynamics of basal ganglia under-recruitment in Parkinson's disease: transient caudate abnormalities during updating of working memory. *Brain*, *132*(Pt 2), 336-346. doi:10.1093/brain/awn309
- Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. A., Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W., . . . Duff-Canning, S. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *28*(5), 626-633. doi:10.1002/mds.25426
- Martinez-Martin, P. (2013). Dementia in Parkinson's disease: usefulness of the pill questionnaire. *Movement Disorders*, *28*(13), 1832-1837. doi:10.1002/mds.25649
- Massano, J., & Garrett, C. (2012). Deep brain stimulation and cognitive decline in Parkinson's disease: a clinical review. *Frontiers in Neurology*, *3*, 66. doi:10.3389/fneur.2012.00066
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Hara, N., Komatsu, K., Kubori, T., & Udaka, F. (2006). Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations. *Movement Disorders*, *21*(12), 2140-2144. doi:10.1002/mds.21140
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Kubori, T., & Udaka, F. (2007). Dementia in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. *Acta Neurologica Scandinavica*, *116*(3), 177-181. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00838.x
- Mattila, P. M., Rinne, J. O., Helenius, H., Dickson, D. W., & Roytta, M. (2000). Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, *100*(3), 285-290.
- Mattila, P. M., Roytta, M., Torikka, H., Dickson, D. W., & Rinne, J. O. (1998). Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, *95*(6), 576-582.
- Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2012). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *25*, 100-106.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective memory: an overview and synthesis of an emerging field*. Los Angeles: Sage Publications.
- 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 and Dementia*, *7*(3), 263-269. doi:https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D. . . . Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, *89*(1): 88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- McLin, D. E., 3rd, Miasnikov, A. A., & Weinberger, N. M. (2002). Induction of behavioral associative memory by stimulation of the nucleus basalis. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, *99*(6), 4002-4007. doi:10.1073/pnas.062057099
- Meehl, P. E. (1954). *Clinical versus statistical prediction: A theoretical analysis and a review of the evidence*. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ashburner, J. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, *1*(2), 105-113. doi:http://dx.doi.org/10.2174/1573405054038726
- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., . . . Anderson, T. J. (2012). Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *83*(2), 188-194. doi:10.1136/jnnp-2011-300828
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, *214*(5-6), 655-667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0

- Meppelink, A. M., Koerts, J., Borg, M., Leenders, K. L., & van Laar, T. (2008). Visual object recognition and attention in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Movement Disorders*, *23*(13), 1906-1912. doi:10.1002/mds.22270
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1983). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *214*(2), 170-197. doi:10.1002/cne.902140206
- Metherate, R., Cox, C. L., & Ashe, J. H. (1992). Cellular bases of neocortical activation: modulation of neural oscillations by the nucleus basalis and endogenous acetylcholine. *Journal of Neuroscience*, *12*(12), 4701-4711.
- Miller, D. B., & O'Callaghan, J. P. (2015). Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism*, *64*(3 Suppl 1), S40-46. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.030
- Milner, B. (1982). Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *298*(1089), 211-226.
- Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H. L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia*, *6*(3), 215-234. doi:10.1016/0028-3932(68)90021-3
- Mishkin, M., & Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behavioral and Brain Research*, *6*(1), 57-77.
- Mollenhauer, B., Locascio, J. J., Schulz-Schaeffer, W., Sixel-Doring, F., Trenkwalder, C., & Schlossmacher, M. G. (2011). alpha-Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurology*, *10*(3), 230-240. doi:10.1016/s1474-4422(11)70014-x
- Monchi, O., Hanganu, A., & Bellec, P. (2016). Markers of cognitive decline in PD: The case for heterogeneity. *Parkinsonism and Related Disorders*, *24*, 8-14. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.01.002
- Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postuma, R. B., Worsley, K., & Dagher, A. (2004). Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, *24*(3), 702-710. doi:10.1523/jneurosci.4860-03.2004
- Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., & Strafella, A. P. (2007). Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*, *130*(Pt 1), 233-244. doi:10.1093/brain/awl326
- Montse, A., Pere, V., Carne, J., Francesc, V., & Eduardo, T. (2001). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*(5), 592-598. doi:10.1076/jcen.23.5.592.1248
- Moore, R. Y., Whone, A. L., & Brooks, D. J. (2008). Extrastriatal monoamine neuron function in Parkinson's disease: an 18F-dopa PET study. *Neurobiology of Disease*, *29*(3), 381-390. doi:10.1016/j.nbd.2007.09.004
- Moore, T., & Zirnsak, M. (2017). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Psychology*, *68*, 47-72. doi:10.1146/annurev-psych-122414-033400
- Mortimer, J. A., Pirozzolo, F. J., Hansch, E. C., & Webster, D. D. (1982). Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology*, *32*(2), 133-137.
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *1*(4), 455-473.
- Mueller, K., Jech, R., Ruzicka, F., Holiga, S., Ballarini, T., Bezdicek, O., . . . Urgosik, D. (2018). Brain connectivity changes when comparing effects of subthalamic deep brain stimulation with levodopa treatment in Parkinson's disease. *Neuroimage Clinical*, *19*, 1025-1035. doi:10.1016/j.nicl.2018.05.006
- Mufson, E. J., Ginsberg, S. D., Ikonovic, M. D., & DeKosky, S. T. (2003). Human cholinergic basal forebrain: chemoanatomy and neurologic dysfunction. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *26*(4), 233-242.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*(8), 1239-1245. doi:10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95
- Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J. P., Evans, A. C., . . . Ito, K. (2005). Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *64*(2), 224-229. doi:10.1212/01.wnl.0000149510.41793.50
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research*, *43*(2), 111-7.
- Naveh-Benjamin, M. (2000). Adult age differences in memory performance: tests of an associative deficit hypothesis. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, *26*(5), 1170-1187.
- Nemcova Elfmarkova, N., Gajdos, M., Rektorova, I., Marecek, R., & Rapcsak, S. Z. (2017). Neural evidence for defective top-down control of visual processing in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *106*, 236-244. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.034
- Neufeld, M. Y., Blumen, S., Aitkin, I., Parmet, Y., & Korczyn, A. D. (1994). EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia*, *5*(1), 23-28.
- Nguyen, D. P., & Lin, S. C. (2014). A frontal cortex event-related potential driven by the basal forebrain. *Elife*, *3*, e02148. doi:10.7554/eLife.02148

- Nikolai, T., Bezdicek, O., Vyhnaek, M., & Hort, J. (2012). Mild cognitive impairment: diagnostic unit or stadium preceding dementia? *Československá Psychologie*, *56*(4), 374-390.
- Nombela, C., Rowe, J. B., Winder-Rhodes, S. E., Hampshire, A., Owen, A. M., Breen, D. P., . . . Barker, R. A. (2014). Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, *137*(Pt 10), 2743-2758. doi:10.1093/brain/awu201
- Nomura, T., Inoue, Y., Mitani, H., Kawahara, R., Miyake, M., & Nakashima, K. (2003). Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *18*(7), 812-817. doi:10.1002/mds.10439
- Novák, T. (2009). Zobrazovací metody v psychiatrické praxi. *Psychiatrie pro praxi*, *10*(1), 12-18.
- Novakova, O., Spackova, N., Klempir, J., Jech, R., Roth, J., Urgosik, D., & Ruzicka, E. (2005). Subthalamic nucleus deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, *12*, 94-94.
- Oades, R. D., & Halliday, G. M. (1987). Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Research*, *434*(2), 117-165.
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., & Rodriguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23 Suppl 3*, S548-559. doi:10.1002/mds.22062
- Oishi, N., Udaka, F., Kameyama, M., Sawamoto, N., Hashikawa, K., & Fukuyama, H. (2005). Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology*, *65*(11), 1708-1715. doi:10.1212/01.wnl.0000187116.13370.e0
- O'Sullivan, S. S., Evans, A. H., & Lees, A. J. (2009). Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*, *23*(2), 157-170. doi: 10.2165/00023210-200923020-00005.
- Ouchi, Y., Kanno, T., Okada, H., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Nobezawa, S., . . . Sakamoto, M. (1999). Presynaptic and postsynaptic dopaminergic binding densities in the nigrostriatal and mesocortical systems in early Parkinson's disease: a double-tracer positron emission tomography study. *Annals of Neurology*, *46*(5), 723-731.
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*, *10*(6), 525-537. doi:10.1177/1073858404266776
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *9*(1), 126-140. doi:10.1037/0894-4105.9.1.126
- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *46*(3), 590-596. doi:10.1016/j.nbd.2012.03.029
- Palop, J. J., Chin, J., & Mucke, L. (2006). A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*, *443*(7113), 768-773. doi:10.1038/nature05289
- Pan, P. L., Shi, H. C., Zhong, J. G., Xiao, P. R., Shen, Y., Wu, L. J., . . . Li, H. L. (2013). Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurological Sciences*, *34*(5), 613-619. doi:10.1007/s10072-012-1250-3
- Papapetropoulos, S., McCorquodale, D. S., Gonzalez, J., Jean-Gilles, L., & Mash, D. C. (2006). Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism and Related Disorders*, *12*(4), 253-256. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.10.005
- Pappata, S., Santangelo, G., Aarsland, D., Vicidomini, C., Longo, K., Bronnick, K., . . . Barone, P. (2011). Mild cognitive impairment in drug-naive patients with PD is associated with cerebral hypometabolism. *Neurology*, *77*(14), 1357-1362. doi:10.1212/WNL.0b013e3182315259
- Parkkinen, L., Pirttila, T., & Alafuzoff, I. (2008). Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathologica*, *115*(4), 399-407. doi:10.1007/s00401-008-0346-6
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., Braaten, A. J., Woods, S. P., & Troster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*, *5*(7), 578-588. doi:10.1016/s1474-4422(06)70475-6
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurology*, *70*(5), 580-586. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2110
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2017). Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*, *88*(8), 767-774. doi:10.1212/wnl.0000000000003634
- Pereira, J. B., Junque, C., Marti, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(8), 1193-1199. doi:10.1002/mds.22560

- Pennartz, C. M., Ito, R., Verschure, P. F., Battaglia, F. P., & Robbins, T. W. (2011). The hippocampal-striatal axis in learning, prediction and goal-directed behavior. *Trends in Neurosciences*, *34*(10), 548-59. doi: 10.1016/j.tins.2011.08.001.
- Perlmutter, J. S., & Norris, S. A. (2014). Neuroimaging biomarkers for Parkinson disease: facts and fantasy. *Annals of Neurology*, *76*(6), 769-783. doi:10.1002/ana.24291
- Perry, E. K., Curtis, M., Dick, D. J., Candy, J. M., Atack, J. R., Bloxham, C. A., . . . Perry, R. H. (1985). Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *48*(5), 413-421.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183-194. doi:DOI 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303-308.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, *35*, 73-89. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150525
- Pievani, M., de Haan, W., Wu, T., Seeley, W. W., & Frisoni, G. B. (2011). Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurology*, *10*(9), 829-843. doi:10.1016/s1474-4422(11)70158-2
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, *50*(4), 374-379.
- Pillon, B., Dubois, B., & Agid, Y. (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *640*, 224-227.
- Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A. M., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J. M., . . . Agid, Y. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology*, *39*(6), 762-768.
- Pinto, L., Goard, M. J., Estandian, D., Xu, M., Kwan, A. C., Lee, S. H., . . . Dan, Y. (2013). Fast modulation of visual perception by basal forebrain cholinergic neurons. *Nature Neuroscience*, *16*(12), 1857-1863. doi:10.1038/nn.3552
- Pirker, W. (2004). SPECT v diagnostice parkinsonských syndromů. *Neurologie pro praxi*, *4*, 218-221.
- Pirogovsky-Turk, E., Filoteo, J. V., Litvan, I., & Harrington, D. L. (2015). Structural MRI correlates of episodic memory processes in Parkinson's disease without mild cognitive impairment. *Journal of Parkinson's Disease*, *5*(4), 971-981. doi:10.3233/JPD-150652
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Litvan, I., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., . . . Filoteo, J. V. (2014a): The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism and Related Disorders*, *20*, 627-631.
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., Song, D. D., . . . Filoteo, J. V. (2014b). Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *28*(2), 229-237. doi:10.1037/neu0000045
- Poewe, W., Berger, W., Benke, T., & Schelosky, L. (1991). High-speed memory scanning in Parkinson's disease: adverse effects of levodopa. *Annals of Neurology*, *29*(6), 670-673. doi:10.1002/ana.410290616
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., . . . Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *23*(3), 17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
- Poliakoff, E., O'Boyle, D. J., Moore, A. P., McGlone, F. P., Cody, F. W., & Spence, C. (2003). Orienting of attention and Parkinson's disease: tactile inhibition of return and response inhibition. *Brain*, *126*(Pt 9), 2081-2092. doi:10.1093/brain/awg210
- Posner, M. I. (1975). Psychobiology of attention. In M. Gazzaniga & C. Blakemore (Eds.), *Handbook of Psychobiology* (pp. 441-480). New York: Academic.
- Posner, M. I. (2012). *Cognitive Neuroscience of Attention* (M. I. Posner Ed. 2nd Ed. ed.). New York, NY: The Guilford Press.
- Posner, M. I., & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in Neuroscience*, *17*(2), 75-79.
- Posner, M. I., & DiGirolamo, G. J. (2000). Executive attention: Conflict, target detection, and cognitive control. In R. Parasuraman (Ed.), *The Attentive Brain* (pp. 401-424). Cambridge, MA: The MIT Press.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25-42. doi:10.1146/annurev.ne.13.030190.000325
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., . . . Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(12), 1591-1601. doi: 10.1002/mds.26424.

- Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S., . . . Gagnon, J. F. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Movement Disorders*, 27(6), 720-726. doi:10.1002/mds.24939
- Preiss, M., & kol. (1998). *Klinická neuropsychologie*. Praha: Grada Publishing.
- Rabin, L. A., Barr, W. B., & Burton, L. A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(1), 33-65. doi:10.1016/j.acn.2004.02.005
- Rahman, S., Griffin, H. J., Quinn, N. P., & Jahanshahi, M. (2008). Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Movement Disorders*, 23(10), 1428-1434. doi:10.1002/mds.21667
- Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, 38, 433-447. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014030
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 98(2), 676-682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Raj, A., Kuceyeski, A., & Weiner, M. (2012). A network diffusion model of disease progression in dementia. *Neuron*, 73(6), 1204-1215. doi:10.1016/j.neuron.2011.12.040
- Ramirez-Ruiz, B., Junque, C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Movement Disorders*, 21(9), 1483-1487. doi:10.1002/mds.20965
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Rektorova, I. (2009). Neurodegenerative Dementias. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 72(2), 97-109.
- Rektorová, I. (2007). DaTSCAN for diagnosis. *EPNN Journal*, 11(1), 14-15
- Rektorova, I., Krajcovicova, L., Marecek, R., & Mikl, M. (2012). Default mode network and extrastriate visual resting state network in patients with Parkinson's disease dementia. *Neurodegenerative Disease*, 10(1-4), 232-237. doi:10.1159/000334765
- Rektorova, I., Krajcovicova, L., Marecek, R., Novakova, M., & Mikl, M. (2014). Default mode network connectivity patterns associated with visual processing at different stages of Parkinson's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42 Suppl 3, S217-228. doi:10.3233/jad-132684
- Ricciardi, L., Piano, C., Rita Bentivoglio, A., & Fasano, A. (2015). Pedunculo-pontine nucleus stimulation in Parkinson's disease dementia. *Biological Psychiatry*, 77(8), e35-40. doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.027
- Riekkinen, M., Jakala, P., Kejonen, K., & Riekkinen, P., Jr. (1999). The alpha2 agonist, clonidine, improves spatial working performance in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 92(3), 983-989.
- Robbins, T. W., & Cools, R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Movement Disorders*, 29(5), 597-607. doi:10.1002/mds.25853
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurology*, 8(12), 1128-1139. doi:10.1016/s1474-4422(09)70293-5
- Rodriguez-Oroz, M. C., Obeso, J. A., Lang, A. E., Houeto, J. L., Pollak, P., Rehnrona, S., . . . Van Blercom, N. (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, 128(Pt 10), 2240-2249. doi:10.1093/brain/awh571
- Rommelfanger, K. S., & Weinshenker, D. (2007). Norepinephrine: The redheaded stepchild of Parkinson's disease. *Biochemistry Pharmacology*, 74(2), 177-190. doi:10.1016/j.bcp.2007.01.036
- Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S., Hurtig, H., Milber, J., Weintraub, D., . . . Siderowf, A. (2010). Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Movement Disorders*, 25(9), 1170-1176. doi:10.1002/mds.23073
- Rowe, J., Stephan, K. E., Friston, K., Frackowiak, R., Lees, A., & Passingham, R. (2002). Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain*, 125(Pt 2), 276-289.
- Ruzicka, E., Roth, J., Spackova, N., Mecir, P., & Jech, R. (1994). Apomorphine induced cognitive changes in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 57(8), 998-1001.
- Ruzicka, E., Urgosik, D., Jech, R., Serranova, T., Volfova, M., Roth, J., . . . Vladyka, V. (2004). Deep brain stimulation for Parkinson's disease and tremor: Prague experience 1998-2003. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 67(6), 423-+.
- Růžička, E. (2006a). Parkinsonova nemoc. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 69/102(4), 241-258.
- Růžička, E. (2006b). Role bazálních ganglií při řízení hybnosti a psychiky člověka. *Psychiatrie*, 10(Supplementum 2), 44-45.
- Sabbagh, M. N., Adler, C. H., Lahti, T. J., Connor, D. J., Vedders, L., Peterson, L. K., . . . Beach, T. G. (2009). Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, 23(3), 295-297. doi:10.1097/WAD.0b013e31819c5ef4

- Saka, E., & Elibol, B. (2009). Enhanced cued recall and clock drawing test performances differ in Parkinson's and Alzheimer's disease-related cognitive dysfunction. *Parkinsonism and Related Disorders*, *15*(9), 688-691. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.04.008
- Santangelo, G., Trojano, L., Vitale, C., Iannicello, M., Amboni, M., Grossi, D., & Barone, P. (2007). A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. *Movement Disorders*, *22*(16), 2418-2425. doi:10.1002/mds.21746
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K., . . . Barone, P. (2015). Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*(10), 1219-1226. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.08.024
- Sarter, M., Bruno, J. P., & Givens, B. (2003). Attentional functions of cortical cholinergic inputs: what does it mean for learning and memory? *Neurobiology of Learning and Memory*, *80*(3), 245-256.
- Sarter, M., Gehring, W. J., & Kozak, R. (2006). More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain Research Reviews*, *51*(2), 145-160. doi:10.1016/j.brainresrev.2005.11.002
- Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P., & Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Research Reviews*, *48*(1), 98-111. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.08.006
- Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., & Brooks, D. J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*, *131*(Pt 5), 1294-1302. doi:10.1093/brain/awn054
- Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., Dubois, B., & Agid, Y. (1983). Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Research*, *275*(2), 321-328.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *20*(1), 11-21.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., . . . Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2349-2356. doi:10.1523/jneurosci.5587-06.2007
- Seger, C. A. (2006). The basal ganglia in human learning. *Neuroscientist*, *12*(4), 285-290. doi:10.1177/1073858405285632
- Seibert, T. M., Murphy, E. A., Kaestner, E. J., & Brewer, J. B. (2012). Interregional correlations in Parkinson disease and Parkinson-related dementia with resting functional MR imaging. *Radiology*, *263*(1), 226-234. doi:10.1148/radiol.12111280
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *298*(1089), 199-209.
- Shallice, T. (1988). *From Neuropsychology to Mental Structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Sharpe, M. H. (1992). Auditory attention in early Parkinson's disease: an impairment in focused attention. *Neuropsychologia*, *30*(1), 101-106.
- Shi, M., Bradner, J., Hancock, A. M., Chung, K. A., Quinn, J. F., Peskind, E. R., . . . Zhang, J. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Annals of Neurology*, *69*(3), 570-580. doi:10.1002/ana.22311
- Shi, M., Liu, C., Cook, T. J., Bullock, K. M., Zhao, Y., Gingham, C., . . . Zhang, J. (2014). Plasma exosomal alpha-synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, *128*(5), 639-650. doi:10.1007/s00401-014-1314-y
- Shimada, H., Hirano, S., Shinotoh, H., Aotsuka, A., Sato, K., Tanaka, N., . . . Irie, T. (2009). Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology*, *73*(4), 273-278. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ab2b58
- Shin, N. Y., Shin, Y. S., Lee, P. H., Yoon, U., Han, S., Kim, D. J., & Lee, S. K. (2016). Different functional and microstructural changes depending on duration of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, *37*(5), 897-903. doi:10.3174/ajnr.A4626
- Shine, J. M., Halliday, G. M., Gilat, M., Matar, E., Bolitho, S. J., Carlos, M., . . . Lewis, S. J. (2014). The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, *35*(5), 2206-2219. doi:10.1002/hbm.22321
- Shine, J. M., Halliday, G. M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. (2011). Visual misperceptions and hallucinations in Parkinson's disease: dysfunction of attentional control networks? *Movement Disorders*, *26*(12), 2154-2159. doi:10.1002/mds.23896
- Shirk, S. D., Mitchell, M. B., Shaughnessy, L. W., Sherman, J. C., Locascio, J. J., Weintraub, S., & Atri, A. (2011). A web-based normative calculator for the uniform data set (UDS) neuropsychological test battery. *Alzheimer's Research and Therapy*, *3*(6), 32. doi:10.1186/alzrt94
- Shulman, L. M., Armstrong, M., Ellis, T., Gruber-Baldini, A., Horak, F., Nieuwboer, A., . . . Martinez-Martin, P. (2016). Disability rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, *31*(10), 1455-1465. doi:10.1002/mds.26649

- Shulman, L. M., Pretzer-Aboff, I., Anderson, K. E., Stevenson, R., Vaughan, C. G., Gruber-Baldini, A. L., . . . Weiner, W. J. (2006). Subjective report versus objective measurement of activities of daily living in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 21*(6), 794-799. doi:10.1002/mds.20803
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep, 9*(2), 293-308.
- Scherfler, C., Schwarz, J., Antonini, A., Grosset, D., Valdeoriola, F., Marek, K., . . . Poewe, W. (2007). Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Movement Disorders, 22*(9), 1229-1238. doi:10.1002/mds.21505
- Schmand, B., Jonker, C., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology, 46*(1), 121-125.
- Schmand, B., Huizenga, H. M., & van Gool, W. A. (2010). Meta-analysis of CSF and MRI biomarkers for detecting preclinical Alzheimer's disease. *Psychological Medicine, 40*(1), 135-145. doi:10.1017/S0033291709991516.
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory Verbal Learning Test™ (RAVLT™)*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Schormair, B., Kemlink, D., Mollenhauer, B., Fiala, O., Machetzanz, G., Roth, J., . . . Winkelmann J. (2018). Diagnostic exome sequencing in early-onset Parkinson's disease confirms VPS13C as a rare cause of autosomal-recessive Parkinson's disease. *Clinical Genetics, 93*(3), 603-612. doi: 10.1111/cge.13124.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000a). How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Movement Disorders, 15*(6), 1112-1118.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000b). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 69*(3), 308-312.
- Schrag, A., Siddiqui, U. F., Anastasiou, Z., Weintraub, D., & Schott, J. M. (2017). Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *Lancet Neurology, 16*(1), 66-75. doi:10.1016/s1474-4422(16)30328-3
- Schroeter, M. L., Laird, A. R., Chwiesko, C., Deuschl, C., Schneider, E., Bzdok, D., . . . Neumann, J. (2014). Conceptualizing neuropsychiatric diseases with multimodal data-driven meta-analyses - the case of behavioral variant frontotemporal dementia. *Cortex, 57*, 22-37. doi:10.1016/j.cortex.2014.02.022
- Sinforiani, E., Zangaglia, R., Manni, R., Cristina, S., Marchioni, E., Nappi, G., . . . Pacchetti, C. (2006). REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 21*(4), 462-466. doi:10.1002/mds.20719
- Sitte, H. H., Pifl, C., Rajput, A. H., Hortnagl, H., Tong, J., Lloyd, G. K., . . . Hornykiewicz, O. (2017). Dopamine and noradrenaline, but not serotonin, in the human claustrum are greatly reduced in patients with Parkinson's disease: possible functional implications. *European Journal of Neuroscience, 45*(10), 1356. doi:10.1111/ejn.13573
- Soikkeli, R., Partanen, J., Soininen, H., Paakkonen, A., & Riekkinen, P., Sr. (1991). Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 79*(3), 159-165.
- Soma, S., Shimegi, S., Suematsu, N., Tamura, H., & Sato, H. (2013). Modulation-specific and laminar-dependent effects of acetylcholine on visual responses in the rat primary visual cortex. *Plos One, 8*(7), e68430. doi:10.1371/journal.pone.0068430
- Song, S. K., Lee, J. E., Park, H. J., Sohn, Y. H., Lee, J. D., & Lee, P. H. (2011). The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Movement Disorders, 26*(2), 289-296. doi:10.1002/mds.23477
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia, 7*(3), 280-292. doi:https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem, 82*(3), 171-177. doi:10.1016/j.nlm.2004.06.005
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 93*(24), 13515-13522.
- Srinivasan, J., & Schmidt, W. J. (2003). Potentiation of parkinsonian symptoms by depletion of locus coeruleus noradrenaline in 6-hydroxydopamine-induced partial degeneration of substantia nigra in rats. *European Journal Neuroscience, 17*(12), 2586-2592.
- Stebbins, G. T., Goetz, C. G., Carrillo, M. C., Bangen, K. J., Turner, D. A., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (2004). Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology, 63*(8), 1409-1416.
- Stefanova, E., Ziropadja, L., Stojkovic, T., Stankovic, I., Tomic, A., Jecmenica-Lukic, M., . . . Kostic, V. (2015). Mild cognitive impairment in early Parkinson's disease using the Movement Disorder Society Task Force criteria: Cross-sectional study in Hoehn and Yahr stage 1. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 40*(3-4), 199-209. doi:10.1159/000433421

- Stepankova, H., Nikolai, T., Lukavsky, J., Bezdicek, O., Vrajova, M., & Kopecek, M. (2015). Mini-Mental State Examination - Czech normative study. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, *78*(1), 57-63. doi:10.14735/amcsnn201557
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Stroop, J. R. (1992). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology-General*, *121*(1), 15-23.
- Summerfield, C., Junque, C., Tolosa, E., Salgado-Pineda, P., Gomez-Anson, B., Marti, M. J., . . . Mercader, J. (2005). Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology*, *62*(2), 281-285. doi:10.1001/archneur.62.2.281
- Swainson, R., Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (2000). Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*, *38*, 596-612.
- Szymusiak, R. (1995). Magnocellular nuclei of the basal forebrain: substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep*, *18*(6), 478-500.
- Šonka, K. (2008). Porucha chování v REM spánku. *Neurologie pro praxi*, *9*(5), 297-299.
- Tam, C. W., Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2005). Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *64*(5), 861-865. doi:10.1212/01.wnl.0000153070.82309.d4
- Tay, L., Lim, W. S., Chan, M., Ali, N., Mahanum, S., Chew, P., . . . Chong, M. S. (2015). New DSM-V neurocognitive disorders criteria and their impact on diagnostic classifications of mild cognitive impairment and dementia in a memory clinic setting. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(8), 768-779. doi:10.1016/j.jagp.2015.01.004
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A., & Lang, A. E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*, *109* (Pt 5), 845-883.
- Tessitore, A., Esposito, F., Vitale, C., Santangelo, G., Amboni, M., Russo, A., . . . Tedeschi, G. (2012). Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*, *79*(23), 2226-2232. doi:10.1212/WNL.0b013e31827689d6
- Thompson, K. G., Biscoe, K. L., & Sato, T. R. (2005). Neuronal basis of covert spatial attention in the frontal eye field. *Journal of Neuroscience*, *25*(41), 9479-9487. doi:10.1523/jneurosci.0741-05.2005
- Troster, A. I., & Fields, J. A. (1995). Frontal cognitive function and memory in Parkinson's disease: toward a distinction between prospective and declarative memory impairments? *Behavioral Neurology*, *8*(2), 59-74. doi:10.3233/ben-1995-8201
- Tulving, E. (1985). How Many Memory Systems Are There. *American Psychologist*, *40*(4), 385-398. doi:10.1037/0003-066x.40.4.385
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, *53*, 1-25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Urgosik, D., Jech, R., Ruzicka, E., Ruzicka, F., Liscak, R., & Vladyka, V. (2011). [Deep brain stimulation in movement disorders: a Prague-center experience]. *Časopis Lékařů Českých*, *150*(4-5), 223-228.
- van Eimeren, T., Monchi, O., Ballanger, B., & Strafella, A. P. (2009). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of Neurology*, *66*(7), 877-883. doi:10.1001/archneur.2009.97
- Vazey, E. M., & Aston-Jones, G. (2012). The emerging role of norepinephrine in cognitive dysfunctions of Parkinson's disease. *Front Behav Neurosci*, *6*, 48. doi:10.3389/fnbeh.2012.00048
- Villardita, C., Smirni, P., le Pira, F., Zappala, G., & Nicoletti, F. (1982). Mental deterioration, visuoperceptive disabilities and constructional apraxia in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *66*(1), 112-120.
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist*, *20*(2), 150-159. doi:10.1177/1073858413494269
- Vossius, C., Larsen, J. P., Janvin, C., & Aarsland, D. (2011). The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(8), 1541-1544. doi:10.1002/mds.23661
- Voytko, M. L. (1996). Cognitive functions of the basal forebrain cholinergic system in monkeys: memory or attention? *Behavioral Brain Research*, *75*(1-2), 13-25.
- Voytko, M. L., Olton, D. S., Richardson, R. T., Gorman, L. K., Tobin, J. R., & Price, D. L. (1994). Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *Journal of Neuroscience*, *14*(1), 167-186.
- Warren, J. D., Rohrer, J. D., & Hardy, J. (2012). Disintegrating brain networks: from syndromes to molecular nexopathies. *Neuron*, *73*(6), 1060-1062. doi:10.1016/j.neuron.2012.03.006



- Warren, J. D., Rohrer, J. D., Schott, J. M., Fox, N. C., Hardy, J., & Rossor, M. N. (2013). Molecular nexopathies: a new paradigm of neurodegenerative disease. *Trends in Neuroscience*, *36*(10), 561-569. doi:10.1016/j.tins.2013.06.007
- Wechsler, D. (2010). *Wechslerova inteligenční škála pro dospělé*. Praha: Hogrefe - Testcentrum.
- Wechsler, D. (2011). *Wechslerova zkrácená paměťová škála - WMS-IIIa*. Praha: Hogrefe - Testcentrum.
- Weintraub, D., Doshi, J., Koka, D., Davatzikos, C., Siderowf, A. D., Duda, J. E., . . . Clark, C. M. (2011). Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *68*(12), 1562-1568. doi:10.1001/archneuro.2011.725
- Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff-Radford, N. R., Chui, H., . . . Morris, J. C. (2009). The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): the neuropsychologic test battery. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, *23*(2), 91-101. doi:10.1097/WAD.0b013e318191c7dd
- Whitehead, D. L., Davies, A. D., Playfer, J. R., & Turnbull, C. J. (2008). Circadian rest-activity rhythm is altered in Parkinson's disease patients with hallucinations. *Movement Disorders*, *23*(8), 1137-1145. doi:10.1002/mds.22057
- Whitehouse, P. J., Hedreen, J. C., White, C. L., 3rd, & Price, D. L. (1983). Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Annals of Neurology*, *13*(3), 243-248. doi:10.1002/ana.410130304
- Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M. M. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology*, *14*(2), 233-246.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(5), 738-754. doi:10.1080/13803390590954236
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., . . . Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, *132*(Pt 11), 2958-2969. doi:10.1093/brain/awp245
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*(Pt 7), 1787-1798. doi:10.1093/brain/awm111
- Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2008). Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val 158 met genotype. *Brain*, *131*(Pt 2), 397-408. doi:10.1093/brain/awm313
- Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2007). Catechol O-methyltransferase Val158Met genotype influences frontoparietal activity during planning in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, *27*(18), 4832-4838. doi:10.1523/jneurosci.0774-07.2007
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *84*(11), 1258-1264. doi:10.1136/jnnp-2013-305277
- Williams, D. R., & Lees, A. J. (2005). Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurology*, *4*(10), 605-610. doi:10.1016/s1474-4422(05)70146-0
- Wilson, B. A., Cockburn, J., & Baddeley, A. D. (1985). *The Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 240-246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
- Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2011). The medial temporal lobe and the attributes of memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(5), 210-217. doi:10.1016/j.tics.2011.03.005
- Woods, S. P., & Troster, A. I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*(1), 17-24.
- World Health, O. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- Wright, M. J., Burns, R. J., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (1990). Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: an impairment in the maintenance of attention. *Neuropsychologia*, *28*(2), 151-159.
- Wundt, W. (1874). *Grundzüge der physiologischen Psychologie*. Leipzig: Engelmann.
- Yagi, S., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Yokokura, M., Yoshihara, Y., Torizuka, T., & Ouchi, Y. (2010). Progression from unilateral to bilateral parkinsonism in early Parkinson disease: implication of mesocortical dopamine dysfunction by PET. *Journal of Nuclear Medicine*, *51*(8), 1250-1257. doi:10.2967/jnumed.110.076802
- Yarkoni, T., Poldrack, R. A., Nichols, T. E., Van Essen, D. C., & Wager, T. D. (2011). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nature Methods*, *8*(8), 665-670. doi:10.1038/nmeth.1635
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., . . . Burn, D. J. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*, *82*(4), 308-316. doi:10.1212/wnl.0000000000000066

- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., . . . Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125-1165. doi:10.1152/jn.00338.2011
- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, *46*(3), 441-517. doi:10.1006/jmla.2002.2864
- Yong, S. W., Yoon, J. K., An, Y. S., & Lee, P. H. (2007). A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *European Journal of Neurology*, *14*(12), 1357-1362. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01977.x
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *16*(4), 193-210.
- Zhou, J., Gennatas, E. D., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Seeley, W. W. (2012). Predicting regional neurodegeneration from the healthy brain functional connectome. *Neuron*, *73*(6), 1216-1227. doi:10.1016/j.neuron.2012.03.004
- Zweig, R. M., Cardillo, J. E., Cohen, M., Giere, S., & Hedreen, J. C. (1993). The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *43*(5), 986-991.

## 8. Seznam prací in extenso

1. Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Havrankova, P., Roth, J., Jech, R., & Ruzicka, E. (2015). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in differentiating mild cognitive impairment in Parkinson's disease and normative data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 39(5-6), 303-311. doi:10.1159/000375365 IF (2017): 2,886
2. Bezdíček, O., Michalec, J., Nikolai, T., Štěpánková, H., Panenková, E., Harsa, P., Havránková, P., Roth, J., Kopeček, M., & Růžička, E. (2014). Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 77(1), 47-53. IF (2017): 0,508
3. Bezdicek, O., Nikolai, T., Michalec, J., Ruzicka, F., Havrankova, P., Roth, J., Jech, R., & Ruzicka, E. (2017). The diagnostic accuracy of Parkinson's disease mild cognitive impairment battery using the Movement Disorder Society Task Force criteria. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(2), 237-244. doi:10.1002/mdc3.12391 IF (2017): 0,000
4. Bezdicek, O., Sulc, Z., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Jech, R., & Ruzicka, E. (2017). A parsimonious scoring and normative calculator for the Parkinson's disease mild cognitive impairment battery. *The Clinical Neuropsychologist*, 31(6-7), 1231-1247. doi:10.1080/13854046.2017.1293161 IF (2017): 1,807
5. Bezdicek, O., Ruzicka, F., Fendrych Mazancova, A., Roth, J., Dusek, P., Mueller, K., Růžička, E., & Jech, R. (2017). Frontal Assessment Battery in Parkinson's disease: Validity and morphological correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(8), 675-684. doi:10.1017/s1355617717000522 IF (2017): 2,777
6. Bezdicek, O., Stepankova, H., Axelrod, B. N., Nikolai, T., Sulc, Z., Jech, R., Růžička, E., & Kopecek, M. (2017). Clinimetric validity of the Trail Making Test Czech version in Parkinson's disease and normative data for older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 31, 42-60. doi:10.1080/13854046.2017.1324045 IF (2017): 1,807
7. Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., Nikolai, T., Axelrod, B. N., Michalec, J., Růžička, E., & Kopecek, M. (2015). The Prague Stroop Test: Normative standards in older Czech adults and discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(8), 794-807. doi:10.1080/13803395.2015.1057106 IF (2017): 1,853
8. Bezdicek, O., Ballarini, T., Ruzicka, F., Roth, J., Mueller, K., Jech, R., & Schroeter, M. L. (2018). Mild cognitive impairment disrupts attention network connectivity in Parkinson's disease: A combined multimodal MRI and meta-analytical study. *Neuropsychologia*, 112, 105-115. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.011 IF (2017): 2,889
9. Bezdicek, O., Ballarini, T., Buschke, H., Růžička, F., Roth, J., Albrecht, F., Růžička, E., Mueller, K., Schroeter, M. L., & Jech, R. (2018). Memory impairment in Parkinson's disease: The retrieval versus associative deficit hypothesis revisited and reconciled. *Neuropsychology* (in press). IF (2017): 2,699

10. Bezdicek, O., Nikolai, T., Nepožitek, J., Peřinová, P., Kemlink, D., Dušek, P., Příhodová, I., Dostálová, S., Ibarburu, V., Trnka, J., Kupka, K., Mecková, Z., Keller, J., Vymazal, J., Růžička, E., Šonka, K., & Dušek, P. (2018). Prospective memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(5), 1019-1037.  
doi:10.1080/13854046.2017.1394493 IF (2017): 1,807

## **9. Přílohy prací in extenso**