

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Neurovědy



Mgr. Veronika Matušková

**Neuropsychiatrické a kognitivní aspekty časných stádií Alzheimerovy
choroby a ostatních neurodegenerativních onemocnění ve stáří**

Neuropsychiatric and cognitive aspects of early stages of Alzheimer's disease
and other neurodegenerative disorders in late-life

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Praha, 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

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

V Praze, 16.12.2022

VERONIKA MATUŠKOVÁ

.....

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala lidem, které jsem měla to štěstí mít kolem sebe při své dosavadní výzkumné práci a bez kterých by tato disertační práce nevznikla. V první řadě patří obrovské díky mému školiteli, doc. MUDr. Martinu Vyhnálkovi, Ph.D. za sdílení cenných rad, zkušeností a obrovskou podporu, je pro mě dlouhodobě velkou inspirací v akademické i klinické oblasti.

Mému konzultantovi, prof. MUDr. Janu Laczóovi, Ph.D. velmi děkuji za podporu a cenné rady, které zvyšovaly kvalitu mé práce.

Velké díky patří prof. MUDr. Jakubu Hortovi, Ph.D., vedoucímu Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, za podporu a přijetí do výzkumného týmu.

Velmi děkuji svým kolegům. Doc. Mgr. Tomáši Nikolaiovi, Ph.D. za cenné rady a sdílení podnětných a obohacujících zkušeností. Obrovské díky patří mým kolegyním Mgr. Haně Horákové, Ph.D, RNDr. Mgr. Kateřině Veverové, Ph.D. Mgr. Adéle Fendrych Mazancové, Ph.D., Mgr. Kateřině Bukačové a Mgr. Zuzaně Tiché, Ph.D., za skvělou pracovní spolupráci ale i výjimečnou osobní podporu od začátku mého působení.

Děkuji vedení Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, prof. MUDr. Petru Marusičovi, Ph.D., za umožnění výzkumného i klinického rozvoje.

Chtěla bych poděkovat také Dr. Zahinoor Ismailovi, MD FRCPC za vřelé uvítání na stáži a inspiraci svým neutichajícím nadšením pro práci.

V neposlední řadě patří obrovské díky mé rodině za podporu v profesním i osobním životě.

Neuropsychiatrické a kognitivní aspekty časných stádií Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerativních onemocnění ve stáří

Abstrakt

Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci (AN) je v současnosti zaměřená na stádia předcházející syndrom demence, tedy na stádium preklinické, a stádium mírné kognitivní poruchy (MCI). Průkaz AN pomocí specifických biomarkerů přítomnosti beta amyloidu a tau proteinu je však v klinické praxi omezeně dostupný a mnohdy nákladný či invazivní. Zjišťování časných klinických známek AN má tedy nadále své nezastupitelné místo. Cílem této disertační práce je přispět k časně diagnostice AN zkoumáním specifických kognitivních markerů a neuropsychiatrických symptomů (NPS), kterým se dosud nevěnovala dostatečná výzkumná i klinická pozornost. První studie představuje kritéria pro tzv. mírnou behaviorální poruchu (MBI), syndrom analogický mírné kognitivní poruše (MCI) popisující nově vzniklé a přetrvávající NPS ve starším věku, a mapuje příznaky MBI napříč kognitivním spektrem prostřednictvím dotazníku mírné behaviorální poruchy (MBI-C), přeloženého a adaptovaného v rámci studie. Druhá studie ukazuje, že závažnost příznaků dle MBI-C, zejména poruch kontroly impulzů a motivace u nedementních starších osob, souvisí s nižším objemem či tloušťkou struktur v mediálním temporálním laloku (tj. struktur postižených v časných stádiích AN). Třetí studie srovnává potenciál čtyř tradičně používaných paměťových testů a dalších kognitivních testů pro predikci rozvoje demence u osob s MCI a prokazuje, že nejlepším prediktorem jsou testy obsahující vybavení z paměti po časovém oddálení. Využití paměťových testů s oddáleným vybavením a zaměření i na změny v chování a náladě je tedy užitečné v časně diagnostice AN.

Klíčová slova

Alzheimerova nemoc, neuropsychiatrické symptomy, mírná behaviorální porucha, kognitivní funkce, paměť

Neuropsychiatric and cognitive aspects of early stages of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders in late-life

Abstract

The early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is currently focused on the stages preceding the dementia syndrome, i.e. the preclinical stage and the mild cognitive impairment (MCI) stage. However, the detection of AD using specific biomarkers of beta amyloid and tau protein is limited in clinical practice and often costly or invasive. Therefore, the detection of early clinical signs of AD continues to be invaluable. The aim of this dissertation is to contribute to the early diagnosis of AD by examining specific cognitive markers as well as neuropsychiatric symptoms (NPS), which have so far received little research and clinical attention. The first study introduces criteria for what is termed mild behavioral impairment (MBI), a syndrome analogous to mild cognitive impairment (MCI) describing new-onset and persistent NPS in older adults, and maps MBI symptoms across the cognitive spectrum with the Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C), translated and adapted in this study. The second study shows that the severity of MBI-C symptoms, particularly impulse dyscontrol and decreased motivation in non-demented older adults, is associated with lower volume or thickness of structures in the medial temporal lobe, i.e., structures affected in the early stages of AD. The third study compares the potential of four traditionally used memory tests and other cognitive tests to predict the conversion of dementia in individuals with MCI and demonstrates that memory tests containing delayed recall are the best predictors. Thus, the use of memory tests with delayed recall and focusing also on changes in behavior and mood is useful in the early diagnosis of AD.

Keywords

Alzheimer's disease, neuropsychiatric symptoms, mild behavioral impairment, cognitive functions, memory

Seznam použitých zkratek

ACC	přední cingulární kůra
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
aMCI	amnestická mírná kognitivní porucha
AN	Alzheimerova nemoc
ANCOVA	Analýza kovariance
APOE	Apolipoprotein E
BAI	Beckův dotazník úzkosti (angl. the Beck anxiety inventory)
BNT	Bostonský test pojmenování (angl. Boston Naming Test)
BVMT-R	angl. Brief Visual Memory Test - Revised
CBAS	Česká studie stárnutí mozku (angl. Czech Brain Aging Study)
CDT	Test kresby hodin (angl. Clock Drawing Test)
DLB	demence s Lewyho tělísky (angl. dementia with Lewy bodies)
DSM-5	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch – 5. revize
ECR	Enhanced Cued Recall (subtest ze Sedmiminutového screeningového testu)
ERC	entorhinální kůra
eTIV	celkový odhadovaný intrakraniální objem (angl. estimated total intracranial volume)
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Test
FDG PET	fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie
FTD	frontotemporální demence
FVF	fonemická verbální fluence
GDS	Geriatrická škála deprese (angl. the Geriatric Depression Scale)
HPA	hypotalamo-hypofyzární-nadledvinová osa
HR	poměr rizik
HIP	objem hipokampů
KZ	skupina kognitivně zdravých osob
LP	Logická paměť
MBI	mírná behaviorální porucha (angl. mild behavioral impairment)
MBI-C	dotazník mírné behaviorální poruchy (angl. The mild behavioral impairment checklist)
MBT	Test paměťové vazby (angl. the Memory Binding Test)
MCI	mírná kognitivní porucha (angl. mild cognitive impairment)
MMSE	Mini-Mental State Examination

MTL	mediální temporální lalok
MoCA	Montrealský kognitivní test (angl. Montreal Cognitive Assessment)
MRI	magnetická rezonance (angl. magnetic resonance imaging)
NACC	National Alzheimer's Coordinating Center
naMCI	neamnestická mírná kognitivní porucha
NPI	Neuropsychiatrický inventář
NPI-C	Neuropsychiatrický inventář – verze pro klinika
NPI-Q	Neuropsychiatrický inventář – dotazník
NPS	neuropsychiatrické symptomy
OFC	orbitofrontální kůra
PCC	zadní cingulární kůra
PET	pozitronová emisní tomografie
PST	Pražský Stroopův test (angl. Prague Stroop Test)
RAVLT	Paměťový test učení (angl. Rey Auditory Verbal Learning Test)
ROCF	Rey-Osterriethova komplexní figura (angl. Rey-Osterrieth Complex Figure Test)
SCD	subjektivní kognitivní pokles (angl. Subjective Cognitive Decline)
SVF	sémantická verbální fluence
TMT	Test cesty (angl. Trail Making Test)
UDS	Uniform Data Set
WAIS-III	Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize (angl. Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision)
WHO	Světová zdravotnická organizace (angl. World Health Organisation)
WMS-III	Wechslerova paměťová škála, třetí revize (angl. Wechsler Memory Scale, Third Revision)

Obsah

1.	Úvod	10
1.1.	Neurodegenerativní onemocnění	10
1.2.	Alzheimerova nemoc	11
1.2.1.	Kontinuum Alzheimerovy nemoci	13
1.2.2.	AT(N) klasifikace	14
1.2.3.	Klinické syndromy	14
1.2.4.	Klinická manifestace Alzheimerovy nemoci.....	17
1.3.	Kognitivní funkce	19
1.3.1.	Pozornost a pracovní paměť	19
1.3.2.	Exekutivní funkce.....	20
1.3.3.	Fatické funkce.....	20
1.3.4.	Vizuálně-prostorové funkce	21
1.3.5.	Paměť.....	22
1.4.	Neuropsychiatrické symptomy	25
1.4.1.	Neuropsychiatrické symptomy u Alzheimerovy nemoci	27
1.4.2.	Neurobiologické modely NPS u Alzheimerovy nemoci	28
1.4.3.	Neuropsychiatrické syndromy	29
1.4.4.	Specifické neuropsychiatrické symptomy v predementních stádiích.....	33
1.4.5.	Depresivní symptomy.....	33
1.4.6.	Metody měření neuropsychiatrických symptomů	37
1.4.7.	Mírná behaviorální porucha.....	39
2.	Cíle práce a hypotézy	44
3.	Metodika.....	46
3.1.	Účastníci	46
3.1.1.	Výzkumný soubor 1. studie	46
3.1.2.	Výzkumný soubor 2. studie	47
3.1.3.	Výzkumný soubor 3. studie	47
3.2.	Neuropsychologické vyšetření.....	48
3.3.	Hodnocení neuropsychiatrických symptomů.....	50
3.4.	Magnetická rezonance	51
3.5.	Statistická analýza.....	51
4.	Výsledky.....	52
4.1.	Výsledky 1. studie.....	52
4.1.1.	Demografická a neuropsychologická charakteristika.....	52
4.1.2.	Výskyt neuropsychiatrických příznaků dle MBI-C.....	54
4.1.3.	Rozdíly v MBI-C mezi diagnostickými skupinami.....	54

4.1.4.	Korelace s dotazníky depresivní a úzkostné symptomatiky	55
4.2.	Výsledky 2. studie.....	56
4.2.1.	Demografické, neuropsychologické a MRI charakteristiky	56
4.2.2.	Asociace MBI-C s objemem a tloušťkou mozkových struktur	59
4.3.	Výsledky 3. studie.....	60
4.3.1.	Demografické a neuropsychologické charakteristiky.....	60
4.3.2.	Kognitivní testy predikující konverzi do demence.....	64
4.3.3.	Kontrola pro globální kognici a paměťové výkony.....	64
5.	Diskuze	66
5.1.	Diskuze k 1. cíli	66
5.2.	Diskuze k 2. cíli	68
5.3.	Diskuze k 3. cíli	71
5.4.	Limitace	73
6.	Závěr.....	74
7.	Souhrn.....	75
8.	Summary.....	76
9.	Literatura	77
10.	Přehled publikací	105
10.1.	Publikace, které jsou podkladem disertační práce	105
10.2.	Další publikace ve vztahu k tématu disertační práce	105
11.	Přílohy	108

1. Úvod

Celosvětově přibývá každým rokem téměř 10 milionů lidí trpících demencí, Světová zdravotnická organizace ji proto považuje za prioritu v oblasti veřejného zdraví. Nejčastější příčinou demence je Alzheimerova nemoc (AN). Diagnostika AN se v současnosti posouvá do stádií předcházejících demenci, kde by spolu s vyvinutím kauzální léčby mohl být největší potenciál zastavení kognitivního poklesu a tím zachování soběstačnosti pacienta. Díky specializovaným metodám jsme nyní schopni detekovat patofyziologické známky AN léta před rozvojem klinických příznaků, což je klíčové pro výzkum efektivity potenciálních nových léčiv. Tyto metody jsou však mnohdy finančně nákladné či invazivní, a často dostupné pouze ve výzkumných centrech. Zaměření na detekci časných klinických známek AN má tedy nadále své nezastupitelné místo, což je důležité zejména pro běžnou praxi. S cílem zlepšit tuto detekci je důraz kladen na rozvoj senzitivnějších testů a měřítek kognitivních funkcí, vzrůstá však zájem i o nekognitivní příznaky, jako změny v náladě či chování (tzv. neuropsychiatrické symptomy), které jsou rovněž nezanedbatelnou součástí klinického obrazu AN a častokrát zatěžují pacienty i jejich blízké mnohem víc než samotný kognitivní deficit. Vedle kognitivních funkcí jsou tedy neuropsychiatrické symptomy hlavním tématem mé disertační práce.

V teoretické části představím AN, její patofyziologické mechanismy a typickou i atypické klinické prezentace. V samostatných částech se zaměřím na kognitivní a funkce a neuropsychiatrické symptomy, zejména pak ve vztahu k AN. Neuropsychiatrickým symptomům bude věnován větší prostor vzhledem k relativně menšímu zastoupení v dosavadním výzkumu časných stádií AN. V empirické části následně představím výsledky tří dílčích studií z oblasti kognitivní i neuropsychiatrické symptomatiky.

1.1. Neurodegenerativní onemocnění

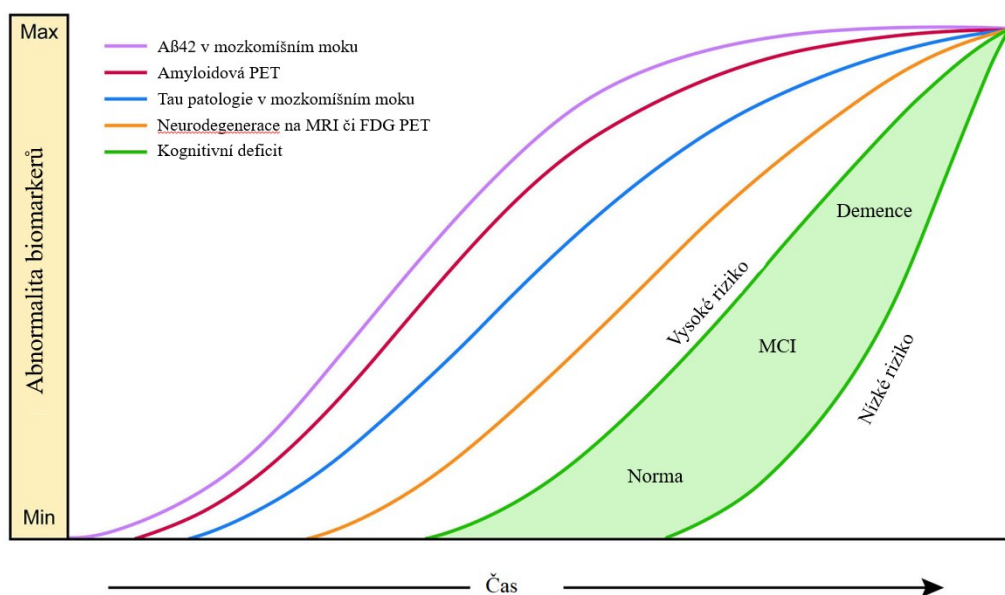
Neurodegenerativní onemocnění jsou skupinou onemocnění, při kterých dochází k postupnému zániku specifických skupin neuronů. Společným patofyziologickým podkladem je ukládání abnormálních depozit proteinů v mozkové tkáni, které se stávají pro neurony toxické a spouštějí kaskádu dalších dějů vedoucí k jejich zániku. Hlavními patofyziologickými mechanismy, které zde vzájemně spolupůsobí, jsou apoptóza (programovaná buněčná smrt), tvorba a působení volných kyslíkových radikálů, ukládání určitých patologických proteinů specifických pro dané onemocnění, a genetické pozadí,

které může ovlivňovat až 20% neurodegenerací. Dle patologického podkladu můžeme tato onemocnění rozdělit na sedm hlavních skupin: 1) AN, 2) frontotemporální lobární degenerace, 3) synukleinopatie, 4) onemocnění s opakováním tripletů, 5) prionová onemocnění, 6) onemocnění motorického neuronu, 7) ostatní neurodegenerativní onemocnění (Matěj & Rusina, 2019). Jednotlivé patologické obrazy se často kombinují navzájem, případně je výsledný klinický obraz ovlivněn společným výskytem s cévními změnami, což činí samotnou klinickou diagnostiku velmi obtížnou (Rohan et al., 2015). V této disertační práci se zaměříme zejména na AN jako nejčastější příčinu demence ve stáří.

1.2. Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc je progredující neurodegenerativní onemocnění, při kterém dochází k extracelulárnímu ukládání beta amyloidu do neuritických plaků a intracelulárnímu ukládáním depozit hyperfosforylované formy tau proteinu do neurofibrilárních klubek. Důsledkem těchto dějů je apoptóza (programovaná buněčná smrt) neuronů vedoucí k mozkové atrofii (Hort et al., 2019). Klinickou manifestací těchto neuropatologických změn je pozvolný rozvoj kognitivního deficitu, postupně progredující do stádia demence (tj. ztráty soběstačnosti). Dosud převládající teorií patofyziologie AN je tzv. amyloidová hypotéza, postulující, že abnormální ukládání beta amyloidu způsobuje hyperfosforylaci tau a je na počátku kaskády patologických dějů (nebo je minimálně akceleruje) (Jack et al., 2013). Průběh onemocnění lze mapovat prostřednictvím metabolických, strukturálních a kognitivních markerů, jejichž dynamiku zobrazuje obr. 1. Zároveň je vidět, že k rozvoji klinických symptomů při stejné úrovni patologických změn dojde dříve u osob ve vysokém riziku, oproti osobám v nízkém riziku (toto riziko může záviset od genetické výbavy daného jedince, jeho tzv. kognitivní rezervy¹ či (ne)přítomnosti jiné komorbidní patologie) (Jack et al., 2013).

¹ *Kognitivní rezervu* můžeme chápat jako aktivní snahu mozku odolávat patologickému inzultu tím, že využívá již dříve existující postupy kognitivního zpracování nebo kompenzační strategie. Lidé s vyšší kognitivní rezervou tak dovedou lépe odolávat poškození mozku, než lidé s nižší kognitivní rezervou (Stern, 2012).



Obr. 1 Revidovaný model patologické kaskády AN – dynamika biomarkerů (upraveno dle Jack et al., 2013)

Zkratky: A β , beta amyloid; PET, pozitronová emisní tomografie; MRI, magnetická rezonance; FDG PET, fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie; MCI, mírná kognitivní porucha

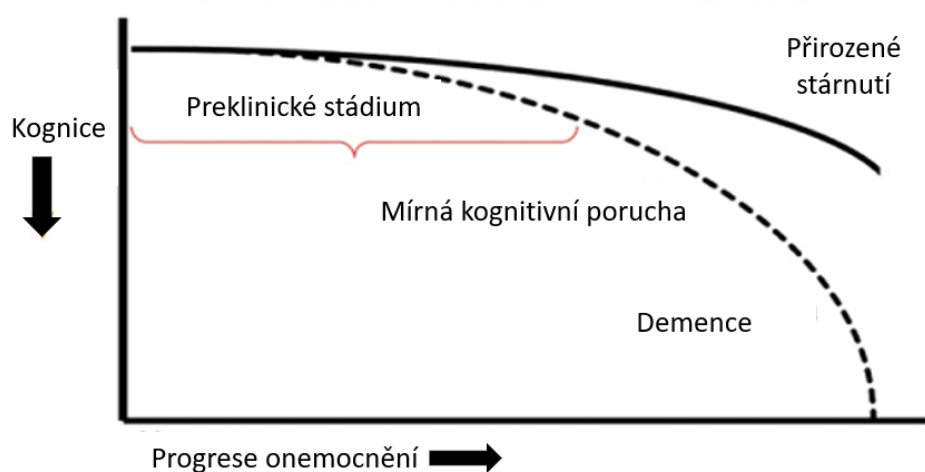
Dalšími neuropatologickými projevy u AN jsou změny na úrovni neurotransmitterů, a to hlavně snížená produkce acetylcholínu v důsledku degenerace neuronů v oblastech bazální části předního mozku (angl. *basal forebrain*), zejména v nucleus basalis Meynert (Hampel et al., 2018). Kompenzace tohoto nedostatku pomocí inhibitorů acetylcholinesterázy je hlavním terapeutickým cílem současné klinické léčby AN, i když je pouze symptomatická (Vyhnálek et al., 2019). U AN však byla popsána i dysfunkce monoaminergních systémů, zejména serotonergního a noradrenergního, což má důležité dopady na behaviorální a afektivní oblast, i když se těmto systémům věnuje značně méně výzkumné pozornosti (Šimić et al., 2017).

Většina případů AN je sporadická, tedy vznikající spolupůsobením množství rizikových faktorů. Nejsilnějšími rizikovými faktory pro rozvoj sporadické AN jsou vyšší věk, demence v rodinné anamnéze a přítomnost e4 alely v genu pro Apolipoprotein E (APOE) (Hebert et al., 2010; Mayeux et al., 1991; Strittmatter & Roses, 1996). Prevalence AN je vyšší u žen oproti mužům, a to i po započtení rozdílného věku dožití (Podcasy & Epperson, 2016). Riziko rozvoje demence při AN i jiných onemocněních však lze snížit preventivními opatřeními během celého života, které přispívají k budování a udržování kognitivní rezervy a redukcí modifikovatelných rizikových faktorů (Livingston et al., 2020).

1.2.1. Kontinuum Alzheimerovy nemoci

Neuropatologické změny u AN začínají již 15-25 let před rozvojem klinických příznaků (R. J. Bateman et al., 2012; Dubois et al., 2016; Jack et al., 2013). Toto dlouhé stádium, kdy jsou již patofyziologické změny v mozku (beta amyloidové plaky a neurofibrilární klubka) přítomné, nicméně ještě bez průkazu objektivního kognitivního deficitu, se nazývá tzv. **preklinické stádium** (Dubois et al., 2016; Sperling et al., 2011). Na kontinuu preklinického stádia AN lze odlišit 1) osoby s asymptomatickou přítomností beta amyloidu, 2) osoby s beta amyloidovou pozitivitou + průkazem synaptické dysfunkce a/nebo časnou neurodegenerací a 3) osoby s beta amyloidovou pozitivitou + průkazem neurodegenerace + velmi mírným kognitivním poklesem (ve srovnání s vlastním dřívějším stavem) (Sperling et al., 2011). Preklinické stádium AN se nyní stává centrem výzkumné pozornosti kvůli předpokladu, že časná intervence může mít největší šanci na terapeutický úspěch. Kritéria preklinické AN jsou však zatím určena pouze pro výzkumné účely.

S postupnou progresí onemocnění se později rozvinou objektivní známky kognitivního deficitu (Dubois et al., 2016), nicméně soběstačnost je zpočátku zachována, což charakterizuje tzv. **prodromální stádium**, z hlediska kognice reprezentované stádiem **mírné kognitivní poruchy** (Albert et al., 2011). Jakmile je kognitivní deficit natolik závažný, že interferuje se samostatným fungováním v aktivitách denního života (tudíž se naruší soběstačnost), mluvíme o syndromu **demence** (McKhann et al., 2011). Tato stádia, zobrazená také na obr. 2, budou detailněji popsána níže.



Obr. 2 Kontinuum Alzheimerovy nemoci (upraveno dle Sperling et al., 2011)

V souladu se současnou výzkumnou snahou o časnou diagnostiku AN bude hlavním těžištěm této disertační práce právě její preklinické a prodromální stádium, které lze souhrnně nazývat predementní stádia (= stádia předcházející syndrom demence).

1.2.2. AT(N) klasifikace

Nedávno byla navržena nová výzkumná kritéria AN, tzv. **AT(N) klasifikace**, vycházející primárně z průkazů positivity biomarkerů AN (Jack et al., 2018). U každého jedince lze dle této klasifikace stanovit tzv. biomarkerový profil. Označení „A“ reprezentuje amyloidovou patologii, označení „T“ tau patologii a označení (N) neurodegeneraci. Každou skupinu biomarkerů lze označit za normální (-) či abnormální (+). Neurodegenerace je nespecifická (proto označení v závorce), a není nutná pro stanovení diagnózy AN dle této klasifikace, slouží spíše k definování pokročilosti onemocnění. Klinické syndromy zde také slouží pouze k definování míry postižení. Hlavním cílem těchto kritérií bylo zlepšení senzitivity a specificity při výběru účastníků do klinických studií. Jsou určená pro výzkumné účely, nikoli pro klinickou praxi.

Z hlediska tématu disertační práce je zajímavé dodat, že dle této klasifikace ve stádiu MCI *„neurobehaviorální postižení může být významným rysem klinické prezentace“*, a to bez ohledu na biomarkerový profil. Rovněž tak u osob v preklinickém stádiu (tedy již s prokázanou pozitivitou biomarkerů AN) se subjektivními stížnostmi se uvádí, že *„ačkoli je základním rysem kognice, mohou se současně vyskytovat mírné neurobehaviorální změny. U některých jedinců může být primární stížnost spíše behaviorální než kognitivní. Neurobehaviorální změny by měly mít jasně definovaný recentní počátek, přetrvávají a nejsou vysvětlitelné životními událostmi“*. Součástí kritérií prodromálního stádia je průkaz poklesu oproti dřívějšímu fungování, který však může být doložen také změnou v neurobehaviorálním hodnocení (Jack et al., 2018). Klasifikace AT(N) tedy rozeznává, že neuropsychiatrická symptomatika je důležitou součástí klinické prezentace preklinického i prodromálního stádia AN.

1.2.3. Klinické syndromy

1.2.3.1. Demence

Syndrom **demence** obecně označuje stav, ve kterém kognitivní deficit nebo behaviorální změny u pacienta 1) významně ovlivňují jeho schopnost samostatně vykonávat obvyklé aktivity denního života, 2) reprezentují pokles oproti předchozí úrovni fungování, 3)

nejsou vysvětlitelné deliriem či psychiatrickou poruchou, 4) kognitivní deficit se zjišťuje a diagnostikuje kombinací získání anamnestických údajů od pacienta a jeho blízké osoby a objektivním kognitivním vyšetřením. Kognitivní či behaviorální poruchy zahrnují minimálně 2 z následujících domén: paměť, exekutivní funkce, zrakově-prostorové funkce, řečové funkce či změny v osobnosti či chování (McKhann et al., 2011). Pacienti splňující tato kritéria spolu s pozvolným počátkem a postupným zhoršováním nejčastěji ve schopnosti ukládání a vybavnosti recentně naučeného materiálu (amnestická prezentace), nebo v některé z neamnestických prezentací (poruchy řečových, zrakově-prostorových nebo exekutivních funkcí) při vyloučení jiných příčin (např. významné cerebrovaskulární či jiné neurodegenerativní onemocnění), splňují základní klinická kritéria pro syndrom **pravděpodobné demence při AN** (McKhann et al., 2011). Při atypické nebo etiologicky smíšené prezentaci lze klinicky diagnostikovat **možnou demenci při AN** (McKhann et al., 2011). Všechny uvedené klinické syndromy lze dále podpořit průkazem patofyziologických změn AN.

1.2.3.2. Mírná kognitivní porucha

Syndrom demence předchází prodromální stádium, které reprezentuje syndrom **mírné kognitivní poruchy** (MCI). U osob s MCI je spolu se subjektivními stížnostmi na kognici (dle samotného pacienta či jeho blízkých) již objektivně prokázán kognitivní deficit, ale nejsou narušeny aktivity denního života, tedy soběstačnost je zachována. Dle charakteru postižení jednotlivých kognitivních domén můžeme odlišit tzv. amnestickou formu MCI (aMCI s postižením paměti samostatně či v kombinaci s postižením jiných domén) a neamnestickou formu MCI (naMCI, s postižením jiných kognitivních domén mimo paměť, např. exekutivních, fatických či vizuálně-prostorových funkcí). Dále pak dle počtu narušených kognitivních domén můžeme odlišovat jednodoménovou (narušení jedné kognitivní domény) či vícedoménovou MCI (narušení dvou a více kognitivních domén) (Petersen, 2004). Kritéria **MCI při AN** (Albert et al., 2011) jsou definována následovně:

- 1) pacient nebo jeho okolí uvádí stížnosti na změnu kognice v čase oproti předešlé úrovni fungování
- 2) je objektivně prokázán kognitivní deficit v jedné nebo více doménách, nejčastěji zahrnující paměť
- 3) jsou zachované aktivity denního života, i když mohou být přítomné drobné těžkosti s některými náročnějšími instrumentálními aktivitami.
- 4) pacient je bez syndromu demence.

Za průkaz objektivního kognitivního deficitu se považuje výkon horší alespoň o 1-1,5 standardní odchylky pod průměrem vzhledem k věkově a vzdělanostně vázaným normám v alespoň jedné kognitivní doméně. Pacienti splňující tato základní klinická kritéria mají vyšší riziko progresu do demence typu AN. V případě positivity beta amyloidu nebo průkazu neuronálního postižení, či obou, se pravděpodobnost progresu do demence typu AN zvyšuje (viz tab. 1.).

Tab. 1. Diagnostické kategorie MCI při AN

Diagnostická kategorie MCI při AN	Beta amyloid	Neuronální postižení
Základní klinická kritéria	nejednoznačný/netestovaný	nejednoznačný/netestovaný
Střední pravděpodobnost	pozitivní	netestovaný
	netestovaný	pozitivní
Vysoká pravděpodobnost	pozitivní	Pozitivní
nepravděpodobné	negativní	negativní

Zkratky: MCI, mírná kognitivní porucha; AN, Alzheimerova nemoc

1.2.3.3. Subjektivní kognitivní pokles

Stížnosti na změny v kognici oproti předešlé úrovni fungování se mohou objevovat také u starších osob bez objektivního kognitivního deficitu. Tyto stížnosti nejsou specifické, mohou se objevovat při normálním stárnutí i v důsledku různých jiných onemocnění (včetně psychiatrických či neurologických), u části osob však mohou reflektovat AN v preklinickém stádiu a tyto osoby mohou být ve zvýšeném riziku rozvoje kognitivního deficitu. Snaha o identifikaci těchto osob byla jedním z důvodů vytvoření konsenzuálních diagnostických kritérií pro tzv. **subjektivní kognitivní pokles** (angl. subjective cognitive decline, SCD) (Jessen et al., 2014). Ten charakterizují přetrvávající stížnosti na zhoršení kognice oproti předešlé normální úrovni nevysvětlitelné akutní událostí, spolu s normálním výkonem v standardizovaných kognitivních testech vzhledem k věku, vzdělání a pohlaví. Rysy, které zvyšují pravděpodobnost preklinické AN a jsou součástí tzv. **SCD plus** kritérií, jsou následující (Jessen et al., 2014):

- Subjektivní pokles v paměti, spíše než v jiných kognitivních doménách
- Počátek subjektivních stížností v posledních 5 letech
- Věk počátku subjektivních stížností je ≥ 60 let
- Obavy asociované se subjektivními stížnostmi

- Pocit horší výkonnosti ve srovnání s vrstevníky
V případě, že jsou k dispozici:
- Potvrzení poklesu kognitivní výkonnosti blízkou osobou
- Přítomnost APOE e4 genotypu
- Pozitivní biomarkery AN (definuje preklinickou AN)

Důležité je však zmínit, že samotná diagnóza SCD není nutnou podmínkou preklinické AN, které diagnóza je postavená na průkazu biomarkerů.

Ukazuje se, že na rozdíl od pouhého počtu stížností má velký význam pro identifikaci jedinců v riziku rozvoje AN analýza specifických stížností; za obzvláště rizikové jsou považované stížnosti na zhoršení paměti ve srovnání s vrstevníky a těžkosti v prostorové orientaci (Markova et al., 2017, 2019). Vyšší prediktivní hodnotu pro rozvoj demence při AN mají i další kvalitativní charakteristiky stížností, jako jejich přetrvávání v čase a spojení s obavami (Rabin et al., 2017).

1.2.4. Klinická manifestace Alzheimerovy nemoci

Klinická manifestace AN může nabývat různých forem. Ve většině případů vidíme typický klinický obraz, který se projevuje časným postižením a pozvolným zhoršováním epizodické paměti, která reflektuje časně hromadění neurofibrilárních klubek a následně atrofii ve strukturách mediálního temporálního laloku (MTL) (hipokampu, entorinální, peririnální a parahipokampální kůry). S postupným úbytkem mozkové tkáně parietálních a frontálních oblastí se dále přidružuje porucha exekutivních, vizuálně-prostorových a řečových funkcí (typicky potíže s hledáním slov) a často i ztráta náhledu. Nezanedbatelná část osob s AN se však v časném klinickém stádiu prezentuje atypicky, což je odrazem počátku neuropatologických změn v jiné než mediální temporální oblasti. Atypické formy mají s větší pravděpodobností časný nástup, před 65 rokem života. Uvádí se, že atypické varianty reprezentují až třetinu případů u pacientů s časným počátkem, oproti 6% u pacientů s pozdním počátkem, i když toto číslo může být v praxi mírně vyšší (Graff-Radford et al., 2021). Dle lokalizace prvotního úbytku mozkové kůry a odpovídající klinické manifestace rozlišujeme několik atypických forem:

1) **frontální varianta AN** je charakteristická dominujícím postižením exekutivních funkcí (těžkosti s plánováním, řešením problémů, flexibilitou myšlení) ale také paměti (zejména výbavnosti), a časnými změnami v chování, typicky apatií. Někdy se rozlišuje tzv.

behaviorální a dysexekutivní forma AN, přičemž dysexekutivní forma AN se manifestuje zejména poruchou exekutivních funkcí s minimem změn v chování (může však být přítomná depresivní či úzkostná symptomatika); zatím co vzácnější behaviorální forma se projevuje kombinací kognitivních i behaviorálních změn (zejména apatie, naopak desinhibice, ztráta empatie, kompulzivní chování jsou vzácné). U pacientů s oběma formami se zpočátku často diagnostikuje psychiatrická porucha. Maximum atrofie nalézáme ve frontálním kortexu (Graff-Radford et al., 2021; Ossenkoppele et al., 2015).

2) **logopenická varianta primární progresivní afázie** se vyznačuje časným a většinou dlouho izolovaným postižením řeči. Typické jsou potíže s hledáním slov ve spontánní řeči i konfrontačním pojmenování předmětů, řeč je pomalá, s častými pauzami kvůli hledání slov, pacienti mají potíže s opakováním vět či frází, není však přítomná porucha gramatické stavby, artikulace či porozumění jednotlivých slov. Později se mohou přidružit i úzkost, depresivní příznaky, iritabilita a agitovanost. Často nalézáme atrofii temporo-parietálního pomezí zejména dominantní hemisféry (Gorno-Tempini et al., 2011; Graff-Radford et al., 2021).

3) **posteriošní kortikální atrofie** je charakteristická zrakově-prostorovými a zrakově-percepčními poruchami, alexií, rysy Bálintova syndromu (simultanagnózie, okulomotorická apraxie, optická ataxie), a Gerstmannova syndromu (akalkulie, agrafie, agnózie prstů, porucha pravo-levé orientace) a končetinovou apraxií. Jak již název naznačuje, nalézáme dominující atrofii parietální, okcipitální a okcipitotemporální kůry. Často mohou být přítomné depresivní a úzkostné příznaky, podobně jako u typické varianty (Crutch et al., 2012; Graff-Radford et al., 2021).

4) **kortikobazální syndrom** je charakteristický motorickými a kortikálními senzoryckými poruchami; typické jsou bradykineze, dystonie, rigidita, myoklonus, apraxie, fenomén cizí ruky. Neuropatologicky je kortikobazální syndrom většinou tauopatie, dle nedávných zjištění lze ale přibližně 15-50% těchto případů připisat AN (Graff-Radford et al., 2021).

1.3. Kognitivní funkce

Kognitivní (poznávací) funkce můžeme charakterizovat jako vyšší funkce mozku, které nám umožňují uvědomovat si a poznávat sami sebe a okolní svět (Vyhnálek et al., 2020). Pomáhají nám zpracovávat informace z prostředí, připravit a vykonat akci; komunikovat s ostatními; ukládat, uchovávat a vybavovat si informace; a také zvolit, kontrolovat a monitorovat tyto komplexní operace podle změn vnějších a vnitřních nároků (Putchá et al., 2021). Při neuropsychologické diagnostice syndromu MCI při AN můžeme dle mezinárodních doporučení (Albert et al., 2011) odlišit pět základních domén:

1.3.1. Pozornost a pracovní paměť

Pozornost je soubor procesů, které pomáhají vybrat z obrovského množství informací z vnějšího i vnitřního prostředí relevantní podněty k dalšímu zpracování s ohledem na dostupné kapacity jedince. Funguje tedy jako vstupní brána pro tok informací v mozku (Cohen, 2014). Kapacita pozornosti je limitovaná. Aspekty, kterými se v klinické praxi často zabýváme, jsou 1) zaměřená pozornost (koncentrace), tedy schopnost vybrat několik důležitých podnětů či myšlenek, kterými se člověk zabývá, a potlačit jiné rušivé informace; 2) soustředěná pozornost (vigilance), tedy udržení pozornosti po delší dobu; 3) rozdělená pozornost, tedy schopnost věnovat se několika činnostem najednou a 4) střídání pozornosti mezi různými úkoly (Lezak et al., 2012). Tyto jsou závislé zejména na frontálním laloku, nicméně na různých pozornostních procesech se podílí i další kortikální (např. posteriorní parietální kůra) a subkortikální struktury (Cohen, 2014).

Pracovní paměť je systém, který zajišťuje dočasné uložení a mentální manipulaci s informacemi, potřebný pro komplexní kognitivní úkoly. Model autorů Baddeley a Hitcha ji rozděluje na několik komponentů, které však vzájemně interagují: fonologická smyčka jako dočasné úložiště pro verbální informace, vizuálně-prostorový náčrtník jako dočasné úložiště pro vizuální a prostorové informace, epizodický buffer jako dočasné úložiště epizod či shluků, kde se kombinují různé typů informací, a centrální exekutiva, která tyto komponenty řídí a koordinuje (Baddeley, 2010). Úložiště pracovní paměti má omezenou kapacitu, nejčastěji 7 ± 2 položky. Anatomickým korelátem centrální exekutivy je zejména frontální lalok a jeho okruhy, narušení fonologické smyčky může být způsobeno lézemi také řečových center a parietálního laloku dominantní hemisféry, narušení vizuálně-prostorového náčrtníku lézemi parieto-okcipitálního pomezí a asociačních drah (Vyhnálek

et al., 2020). U typické AN se poruchy zaměřené pozornosti a pracovní paměti přidávají později, s postupnou progresí onemocnění.

1.3.2. Exekutivní funkce

V literatuře existuje množství různých definic exekutivních funkcí. Putcha, Erkinen a Daffner je popisují jako komplexní soubor procesů, které umožňují „shora-dolů“ (top-down) volní kontrolu nad senzorio-percepčními vstupy, kognitivními funkcemi, emocemi a motorickými výstupy a tím umožňují provádět na cíl zaměřené chování (Putcha et al., 2021). Jejich účelem je vybrat, naplánovat si a začít konkrétní smysluplnou činnost, v této činnosti vytrvat, být schopen reagovat v jejím průběhu na změnu podmínek a včas ji ukončit, nebo přerušit a přepnout na jinou činnost (J. L. Cummings & Miller, 2007; Suchy, 2009). Intaktní exekutivní funkce závisí zejména na integritě frontálního laloku a fronto-subkortikálních okruhů, zapojují se ale i jiné oblasti, např. mozeček. Od rozsahu postižení mozku pak závisí, zda se projeví narušení jednoho či více exekutivních procesů, nemusí však být narušeny všechny (J. L. Cummings & Miller, 2007). U typické AN se porucha exekutivních funkcí přidává později, s postupnou progresí onemocnění.

1.3.3. Fatické funkce

Porozumění a produkce řeči prostřednictvím jazyka slouží efektivnímu sdělování myšlenek a komunikaci s druhými lidmi. V rámci hodnocení jazykových funkcí se v diagnostice doporučuje zaměřit se na spontánní produkci, porozumění, opakování, pojmenování, čtení a psaní (Vyhnálek et al., 2020). Získaná porucha porozumění a produkce jazyka projevující se ve mluvené i psané formě, se nazývá afázie. Existuje několik typů afázie, přičemž nejčastěji v klinické praxi bývá nejčastěji odlišována 1) motorická (Brocova) afázie, která se projevuje poruchou expresivní složky řeči (neplynulá, namáhavá řeč, přítomné parafázie, agramatismy) a senzorio (Wernickeova) afázie, projevující se narušením receptivní složky řeči (porucha porozumění slovům i větám, ale řeč je jinak plynulá). Od afázie je nutné odlišit dysartrii jako poruchu motorické složky řeči (porucha artikulace či fonace), a apraxii řeči jako poruchu motorického programování a plánování řeči, která narušuje její produkci. Práce významných představitelů P. Brocy a C. Wernickeho vedly k identifikaci důležitých center řeči v mozku, a to oblasti spodního frontálního gyru (tzv. Brocovo centrum, klíčové pro produkci řeči) a horního temporálního gyru (tzv. Wernickeho oblast, klíčová pro porozumění řeči). Tato řečová centra se u většiny lidí (u

všech praváků ale i u 70% leváků) nacházejí v levé (řečově dominantní) hemisféře (Knecht et al., 2000).

U typické AN můžeme velmi časně pozorovat snížení slovní produkce. Zejména testy sémantické verbální fluence (SVF) (tj. vyjmenování co nejvíce slov z konkrétní kategorie, např. zvířata, či zelenina) se ukazují být nezávislým prediktorem přítomnosti Alzheimerovy patologie u kognitivně zdravých starších osob (Jutten et al., 2020; Papp et al., 2017). Také se zdá, že existuje dysnomická forma aMCI (tj. postižení paměti a jazyka) a osoby s tímto typem postižení jsou ve větším riziku rozvoje demence oproti aMCI bez postižení jazyka (Jester et al., 2021).

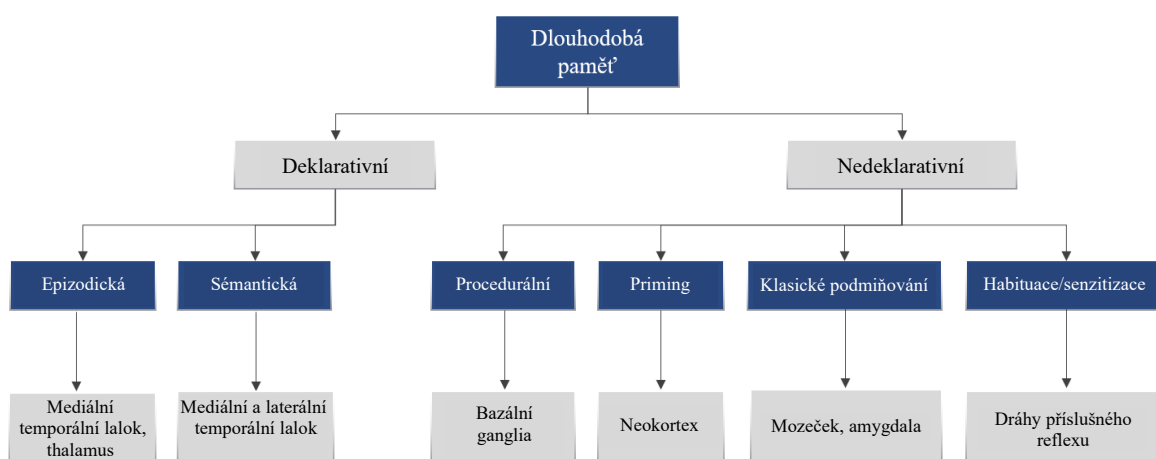
1.3.4. Vizualně-prostorové funkce

Vizualně-prostorové funkce nám umožňují vnímat a uvědomovat si prostor a objekty v něm. Ke zpracování vizuálních informací z prostředí dochází automaticky a jejich postižení tak nemusí být na první pohled evidentní pro okolí. Tradičně lze odlišit dva vizuální proudy, dorzální a ventrální proud. Ventrální proud („co“) je zodpovědný za vědomé vizuální vnímání, rozeznávání a vizuální paměť a postupně integruje základní vjemy barvy, orientaci a jas do komplexnějších reprezentací jako objektů, míst, tváří či textu. Začíná v primární zrakové oblasti a směřuje přes okcipitotemporální kůru do předního temporálního laloku. Dorzální proud („kde/jak“) je zodpovědný za vnímání prostoru a umožňuje nám navigaci z jednoho místa do druhého, vyhledávání objektů v prostoru a manipulaci s nimi pod zrakovou kontrolou. Rovněž začíná v primární zrakové oblasti a směřuje do posteriorního parietálního laloku, kde se dle novějších teorií dělí na tři separátní proudy směřující do premotorické, prefrontální oblasti a MTL (Putchá et al., 2021).

V rámci neuropsychologického vyšetření se zaměřujeme zejména na testování vizuální konstrukce (obvykle schopnosti překreslit obrazec) a vizuální percepce (Vyhnálek et al., 2020). Postižení vizuálně-prostorových funkcí není typicky přítomné ve stádiu MCI při AN, i když se může objevit při použití komplexnějších testů, spíše je však typické až ve stádiu demence (výjimkou je atypická posteriorní kortikální atrofie zmíněná výše) (Trojano & Gainotti, 2016). Velmi časně ale bývá narušena prostorová navigace, její testování však není součástí tradičního neuropsychologického vyšetření a pro nízké korelace s testy tradičních kognitivních domén se doporučuje zkoumat ji jako samostatnou kognitivní doménu (Laczó et al., 2017).

1.3.5. Paměť

Paměť má mezi kognitivními funkcemi výjimečné postavení. Jak uvádí Lezaková, díky ní jsme schopni být nezávislí od fyziologických pudů a situačních náhod, mít pocit vlastní kontinuity a smysluplný kontakt se světem (Lezak et al., 2012). Paměť rozumíme schopnost ukládat, uchovávat a vybavovat si informace, také bývá popisována jako schopnost měnit své chování na základě předešlé zkušenosti (Vyhnálek et al., 2020). Paměť lze dělit několika způsoby, jak ukazuje obr. 3.



Obr. 3 Klasifikace dlouhodobé paměti a neuroanatomické koreláty. Převzáno a upraveno dle (Squire & Zola, 1996; Vyhnálek et al., 2020).

Z hlediska délky trvání můžeme odlišit senzoričnou, krátkodobou a dlouhodobou paměť. Senzorická paměť drží velké množství informací po velmi krátkou dobu (řádově sekundy) a spíše než za typ paměti ji lze považovat za proces výběru a zaznamenání percepčních informací, které později vstoupí do paměti. Krátkodobá paměť udrží omezené množství informací (7 ± 2 položky) po dobu 30 sekund až několik minut, než se uloží (či neuloží) do dlouhodobé paměti, tedy schopnosti dlouhotrvajícího uchování paměťové stopy (Lezak et al., 2012). Velmi užitečné je dělení dlouhodobé paměti dle typu informace na deklarativní a nedeklarativní (obr. 3). Obsah nedeklarativní paměti nelze vědomě vyjádřit, vybavování je automatické a vyjadřujeme ho prostřednictvím výkonu. Deklarativní paměť, na kterou se zde zaměříme primárně, je charakteristická schopností vědomě si vybavit naučená fakta a prožité události (Squire & Zola, 1996), jde tedy o typy informací, které lze popsat slovně, či „deklarovat“ (Lezak et al., 2012). V rámci deklarativní paměti lze odlišit paměť epizodickou a sémantickou (Tulving, 1972). Obsahem sémantické paměti jsou fakta a znalosti o světě bez vztahu ke specifickému času a prostoru (např. hlavní město

Slovenska); obsahem epizodické paměti jsou prožité události lokalizovatelné v čase a prostoru (např. první den v nové práci).

Pro normální funkci deklarativní paměti jsou klíčové intaktní struktury MTL (hipokampus, entorinální, peririnální a parahipokampální kůra). Funkcí těchto struktur je ukládání a konsolidace (upevňování) prvků paměťové stopy do koherentního a stabilního souboru, přičemž tyto prvky jsou uloženy v různých částech neokortexu (Squire & Wixted, 2011).

Testování paměti a specifikace typu paměťového deficitu jsou klíčové pro diagnostiku časných stádií AN. Nejčastější, typická varianta AN se časně projevuje právě poruchou epizodické paměti, a osoby s amnestickou MCI jsou ve zvýšeném riziku progresu do demence při AN (Albert et al., 2011). Specificky u nich pozorujeme narušení procesů ukládání a uchování nových informací (při zachování výbavnosti dávno naučených informací), což je odrazem časného poškození struktur MTL.

Existuje množství testů paměti, přičemž specifická diagnostická doporučení se napříč krajinami i pracovišti různí. Dle typu stimulů je můžeme dělit na verbální a neverbální testy, z verbálních jsou to např. testy na seznam slov či reprodukce příběhu. Dle mechanismu ukládání můžeme odlišit testy s kontrolovaným ukládáním nebo bez, dle mechanismu vybavování zase testy s volným vybavením či vybavením s vodítky (náповědou), a testy využívající rekognici (tedy posouzení, zda se již s prezentovaným podnětem člověk dříve setkal, nebo ne) (Vyhnálek et al., 2019).

Ve snaze minimalizovat vliv pozornosti, pracovní paměti a strategie při ukládání byly vytvořeny testy paměti používající paradigma kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky (Tulving, 1972). Bylo navrženo, že typ paměťové poruchy, při které výkon není zlepšen náповědou či rekognicí v případě testů, kdy byl materiál ukládán kontrolovaně (např. prostřednictvím kategorické náповědy), je specifický pro hipokampální poškození (Dubois & Albert, 2004; Tounsi et al., 1999). Tento tzv. „hipokampální typ“ poruchy paměti, odlišný od tzv. „frontálního typu“ (charakteristického narušením spontánní výbavnosti normalizovaným náповědou) se ukázal být senzitivní a specifický pro predikci konverze do demence u osob s aMCI (Sarazin et al., 2007). Nejpoužívanějším testem s tímto paradigmatickým je *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) (Buschke, 1984), v českém prostředí je často užíván *Enhanced Cued Recall* (ECR, subtest ze Sedmiminutového screeningového testu pro diagnostiku demence) (Topinková et al., 2002). I když byla prokázána senzitivita, specifická i negativní prediktivní hodnota skóreů pro predikci demence u starších osob z populace (Auriacombe et al., 2010), pozitivní

prediktivní hodnota byla nízká (nízké skóry nepredikovaly rozvoj demence v 5 letech). Dosud však není jasné, zda testy s tímto paradigmatem predikují konverzi do demence lépe než jiné paměťové testy bez tohoto paradigmatu. Z jiných testů bývá v zahraničí často používán např. test Logické paměti (modifikace z Wechslerovy paměťové škály), který je součástí doporučených testových baterií pro časnou diagnostiku AN v USA (Beekly et al., 2007; Donohue et al., 2014; Papp et al., 2017). Srovnání těchto testů pro predikci rozvoje syndromu demence by tedy bylo velmi užitečné.

V dřívější studii naší kohorty skóry volného vybavení v testu ECR reflektovaly atrofii hipokampů srovnatelně se skóry volného vybavení v jiných verbálních i neverbálních testech bez tohoto paradigmatu (Vyhnalek et al., 2014). V návaznosti na tato zjištění bylo jedním z cílů této disertační práce (3. cíl) porovnat potenciál čtyř paměťových testů a testů jiných kognitivních domén predikovat rozvoj syndromu demence u osob s aMCI a ověřit, zda je test s paradigmatem kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky užitečnější ve srovnání s paměťovými testy bez tohoto paradigmatu.

1.4. Neuropsychiatrické symptomy

Klinická manifestace neurodegenerativních onemocnění není omezena pouze na kognitivní poruchy. V průběhu onemocnění se objevují i neuropsychiatrické symptomy (NPS), někdy nazývány behaviorální a psychologické symptomy demence. NPS jsou heterogenní skupinou změn v náladě, chování a osobnosti, které jsou spojené s vyšším rizikem institucionalizace, vyššími náklady na léčbu, rychlejší progresí do pozdějších stádií a se zhoršením fungování a kvality života pacientů i jejich blízkých (Cerejeira et al., 2012). Jsou součástí diagnostických kritérií u většiny neurodegenerací ve fázi demence, jak shrnuje tab. 2, a jejich aktivní zkoumání u všech pacientů s demencí doporučují i české postupy pro diagnostiku AN a dalších neurodegenerativních onemocnění (Ressner et al., 2008).

Tab. 2. NPS v různých diagnostických kritériích

Diagnostická kritéria	Neuropsychiatrické symptomy či syndromy, které jsou součástí kritérií
Demence jakékoliv etiologie (NIA-AA)	Změny v chování či osobnosti
Závažná neurokognitivní porucha (DSM-5) ²	Narušení sociální kognice zahrnující rozeznávání emocí, teorii mysli, a náhled
MCI (NIA-AA)	Žádné
Mírná neurokognitivní porucha (DSM-5)	Žádné
Demence při AN (NIA-AA)	Změny v chování či osobnosti
MCI při AN (NIA-AA)	Žádné
AN demence – frontální varianta (IWG)	Apatie, desinhibice
Prodromální AN – frontální varianta (IWG)	Apatie, desinhibice
DLB	Vizuální halucinace
Prodromální onemocnění s Lewyho tělísky	Vizuální halucinace
DLB s psychiatrickým počátkem	Vizuální halucinace, halucinace v jiných smyslových modalitách, systematizované bludy včetně Capgrasova syndromu, apatie, anxieta, deprese

² Závažná neurokognitivní porucha (angl. *Major neurocognitive disorder*) je termín z Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-5), který je ekvivalentem pojmu demence; podobně mírná neurokognitivní porucha (angl. *Mild neurocognitive disorder*) je termín z DSM-5 ekvivalentní syndromu MCI.

Demence při PN	Žádné
MCI při PN	Žádné
bvFTD	Behaviorální desinhibice; apatie či lhostejnost; ztráta sympatie či empatie; perseverativní, stereotypní či kompulzivní/ritualizované chování, hyperoralita a změny stravování
PPA – nonfluentní varianta	Žádné
PPA – sémantická varianta	žádné
PSP	Frontální behaviorální syndrom (apatie či desinhibice)
MSA	žádné
CBD	„Frontotemporální“ syndrom (apatie či desinhibice)
ALS	Žádné

Převzato a upraveno dle (J. Cummings, 2021)

Zkratky: NIA-AA = Národní institut pro stárnutí – alzheimerovská asociace (National Institute on Aging-Alzheimer’s Association); DSM-5 = Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, 5. revize (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), IWG = mezinárodní pracovní skupina (International Working Group); AN = Alzheimerova nemoc, MCI = mírná kognitivní porucha; DLB = demence s Lewyho tělísky (Dementia with Lewy Bodies); PN = Parkinsonova nemoc; bvFTD = behaviorální varianta frontotemporální demence; PPA = primární progresivní afázie; PSP = progresivní supranukleární obrna (Progressive Supranuclear Palsy); MSA = multisystémová atrofie; CBD = kortikobazální degenerace (Corticobasal Degeneration), ALS = amyotrofická laterální skleróza

V případě přítomnosti časných NPS u osob s minimálním či mírným kognitivním deficitem, se v kontextu neurodegenerací pomýšlí zejména na počínající behaviorální variantu frontotemporální demence, protože zde jsou základním kritériem (Rascovsky et al., 2011). Nicméně, tyto příznaky mohou být časnou manifestací i jiných typů neurodegenerací, jak budeme diskutovat dále v textu. Důležité je také zdůraznit, že neexistují NPS specifické pro konkrétní typ neurodegenerace, i když jsou u některých onemocnění častější a objevují se dříve, než u jiných (J. Cummings, 2021). Diagnostickou výzvou představuje jejich častý překryv, komorbidity a fluktuace v čase (Geda et al., 2013; Lanctôt et al., 2017).

1.4.1. Neuropsychiatrické symptomy u Alzheimerovy nemoci

Ve **stádiu demence** při AN jsou NPS velmi časté, minimálně jeden příznak se objevuje až u 90% osob. Mezi typické příznaky patří depresivní nálada, úzkost, apatie, iritabilita a agitovanost, v pozdějších stádiích se často přidává agresivní chování, bludná produkce; naopak euforie a desinhibice jsou vzácné (Cerejeira et al., 2012). Dokonce i samotná paní Auguste D., slavná pacientka Aloise Alzheimerova, trpěla emocionálním distresem a paranoidní bludnou produkcí, následovanou kognitivní poruchou (Stelzmann et al., 1995).

V predementních stádiích se NPS až donedávna věnovalo poměrně málo pozornosti; koncept MCI tyto příznaky opomíjí. Osoby ve stádiu MCI s depresivními příznaky byly naopak často z klinických studií vyřazované, i když v některých studiích se ukázalo, že detekce prodromální AN se jejich zařazením zvýšila (Visser et al., 2005). Ve stádiu MCI se však minimálně jeden NPS vyskytuje až u 35-85 % osob, z toho nejčastěji depresivní nálada, anxiety, apatie nebo iritabilita; jejich prevalence je mnohem vyšší u pacientů sledovaných lékařem oproti běžné populaci (Apostolova & Cummings, 2008; Monastero et al., 2009). NPS mohou navíc kognitivní deficit i předcházet a zvyšovat riziko jeho rozvoje (Banks et al., 2014; Donovan, Amariglio, et al., 2014; Geda et al., 2014). Na rozsáhlé kohortě nedementních osob sledovaných v rámci Výzkumných center Alzheimerovy nemoci ve Spojených státech (sdružovaných v databázi *National Alzheimer's Coordinating Center*, NACC) bylo zjištěno, že: 1) 55% kognitivně zdravých jedinců nad 60 let, kteří progredovali do MCI, mělo alespoň jeden NPS ještě před rozvojem kognitivního deficitu a dalších 24% MCI rozvinulo NPS před rozvojem demence (Wise et al., 2019); 2) pacienti s MCI a přítomností NPS měli 1,35-1,45x vyšší riziko rozvoje demence při AN oproti pacientům s MCI bez NPS (Rosenberg et al., 2013), a 3) nižší přítomnost poruch nálady nebo jejich zlepšování v čase zvýšilo pravděpodobnost zpětného návratu z MCI do skupiny bez kognitivního deficitu (Sugarman et al., 2018). U kognitivně zdravých osob, které postupně rozvinuly kognitivní deficit, se NPS objevily a zhoršovaly rychleji, než u osob, které kognitivní deficit nerozvinuly; tyto příznaky se objevovaly v 3 fázích: 1) iritabilita, deprese a zhoršení spánku, 2) anxiety, apatie, agitovanost a změny stravovacích návyků a 3) bludy, halucinace, elace nálady a narušení motorické aktivity (Masters et al., 2015). Mezi rizikové faktory rozvoje NPS u MCI a demence při AN patřili mužské pohlaví a mladší věk. Nižší vzdělání bylo specificky spojeno s vyšší iritabilitou a agitovaností (Apostolova et al., 2014). Přítomnost NPS je spojená s vyšší zátěží blízkých osob pacientů s MCI i demencí než vlastní kognitivní porucha (Isik et al., 2019; Mavounza et al., 2020; Paradise et al., 2015; Tsai et al., 2021), proto je velmi důležité po nich cíleně pátrat.

Je zajímavé, že vývoj NPS u AN v čase nesleduje stejnou trajektorii jako kognitivní deficit. Zatímco kognitivní deficit se s postupnou progresí onemocnění prohlubuje, u NPS existuje velká inter- a intraindividuální variabilita; jinak řečeno, v rámci celého kognitivního spektra NPS v čase výrazně fluktuují, tudíž je mnohem náročnější předvídat jejich vývoj a je tedy potřebný individuální přístup v diagnostice i managementu NPS. Otevírá to zároveň prostor pro úvahu nad různými jejich příčinami, které nejspíše nejsou limitovány pouze na Alzheimerovskou patologii (Eikelboom et al., 2021).

U nedementních osob, a obzvláště u osob bez objektivizovaného kognitivního deficitu ale hrozí riziko nesprávně stanovené psychiatrické diagnózy a oddálení efektivní léčby (Woolley et al., 2011). Výzkumná pozornost se proto zaměřuje na zpřesňování definic jednotlivých syndromů, objasňování jejich patofyziologických mechanismů a rozvoj diagnostických metod dostatečně senzitivních k jejich zjišťování u pacientů před rozvojem syndromu demence, vše zejména s cílem časně adekvátní léčby.

1.4.2. Neurobiologické modely NPS u Alzheimerovy nemoci

V současnosti je již zřejmé, že ve většině případů nevznikají NPS u AN pouze jako reakce pacientů na zhoršování kognice, ale jsou jednou ze základních manifestací neuropatologických změn v mozku (Cerejeira et al., 2012; Geda et al., 2013; Lyketsos et al., 2012). Neuropsychiatrická sekce Světové Alzheimerovské společnosti obecně navrhl 3 neurobiologické modely NPS u AN: **narušení fronto-subkortikálních okruhů** (dorzolaterální prefrontální okruh spojený s exekutivními funkcemi; okruh předního cingulárního kortexu spojený s motivovaným chováním a orbitofrontální okruh spojený s inhibiční kontrolou a dodržováním sociálních norem); **kortiko-kortikálních sítí**, a **monoaminergních systémů** (dopaminergní, serotonergní a noradrenergní transmise). Možné mechanismy spojující NPS s AN byly popsány následovně:

- 1) **etiologická cesta** – dle této hypotézy jsou NPS rizikovým faktorem rozvoje AN na základě jejich vlivu na mozek, např. přes aktivaci hypotalamo-hypofyzární-nadledvinové (HPA) osy. Důležitým důsledkem této hypotézy je, že léčba NPS by mohla potenciálně oddálit nástup MCI nebo demence při AN;
- 2) **společný rizikový faktor**: existuje třetí faktor (genetický, environmentální nebo oboje), který přispívá k rozvoji jak AN, tak i NPS;

3) **NPS jako psychologická reakce:** U osob, u nichž dochází k poklesu kognitivních funkcí, se může rozvinout deprese, úzkost nebo podobné NPS jako psychologická reakce; klíčový je zde vzhled do kognitivního poklesu;

4) NPS mohou být **přímým nekognitivním projevem neurodegenerace**, protože zasahuje klíčové oblasti mozku, které jsou základem chování, emocí nebo vnímání.

Tyto mechanismy (a další možné mechanismy) se vzájemně nevylučují, mohou tedy působit v určitých kombinacích (Geda et al., 2013).

Asociace mezi NPS a biomarkery AN není konzistentně prokázána, což vedlo některé autory k úvaze, že zejména afektivní symptomy lze lépe vysvětlit jinými biologickými faktory (aktivace HPA osy, zánětlivými či vaskulárními změnami), psychosociálními nebo environmentálními faktory (např. vztah mezi pacientem a jeho blízkými, stres blízkých osob, nenaplněné potřeby). Důvodem však může být i obrovská heterogenita v metodologii napříč studiemi, včetně metod měření NPS (Banning et al., 2019; Showraki et al., 2019). V preklinických a prodromálních stádiích AN jsou NPS většinou mírné intenzity, užitečné by tedy mohlo být použití škál s větším množstvím symptomů a citlivějšími měřítky jejich závažnosti (Banning et al., 2019).

Patofyziologické mechanismy NPS u AN jsou nadále předmětem rozsáhlého výzkumu a jejich objasnění je klíčové pro identifikaci efektivní léčby, která je dosud pro tuto skupinu pacientů limitována (Sheardova et al., 2007).

1.4.3. Neuropsychiatrické syndromy

Symptomy se obvykle nevyskytují samostatně, proto je někteří autoři doporučují zkoumat jako syndromy. V kontextu neurodegenerativních onemocnění bylo důležité tyto syndromy správně a konzistentně identifikovat, odlišit je od psychiatrických poruch či syndromů s jasnou vysvětlující příčinou (např. léky navozených), a snížit heterogenitu ve skupinách pacientů zařazovaných do intervenčních studií. To byly důvody vytvoření specifických kritérií pro depresivní syndrom u AN (Olin, Schneider, et al., 2002), psychózu u AN (Jeste & Finkel, 2000) s pozdější revizí (J. Cummings et al., 2020; Fischer et al., 2020), agitovanost u kognitivních poruch (J. Cummings et al., 2015), a apatii u AN a jiných neuropsychiatrických poruch (Robert et al., 2009) s pozdějšími revizemi (Miller et al., 2021; Robert et al., 2018). Všechna kritéria byla sice původně vyvinutá pro AN, nicméně nejsou limitována pouze pro toto onemocnění. V následujícím textu tyto syndromy a jejich diagnostická kritéria více přiblížím.

1.4.3.1. Depresivní syndrom u Alzheimerovy nemoci

Depresivní syndrom u starších jedinců se svými projevy odlišuje od projevů depresivní poruchy v mládí. Starší osoby méně často uvádějí smutnou náladu, spíše mluví o nedostatku emocí, zájmu a potěšení z aktivit a stěžují si na nespecifické somatické těžkosti a únavu (Fiske et al., 2009; Mortby et al., 2012). Zdá se také, že na rozdíl od typické depresivní poruchy jsou osoby, které později rozvinou syndrom demence, emočně více závislé na situaci. Obvykle uvádějí výraznější pocity dysforie, úzkosti a obavy při vystavení individuálně stresujícím okolnostem; a i mírně stresující události jsou prožívány jako velká výzva. Nicméně pokud jsou okolnosti a okolí příznivé a klidné, intenzita depresivních příznaků klesá. Verhey a Visser proto navrhli „syndrom emoční vulnerability“ jako potenciálně vhodnější zastřešující pojem (Verhey & Visser, 2000).

Depresivní porucha ve stáří je navíc často spojená s kognitivním deficitem, a to dělá její odlišení od demence klinicky velmi náročné. V praxi byl dlouho užíván termín „pseudodemence“, či „reverzibilní demence“ jako syndrom popisující kognitivní deficit podobný demenci v důsledku psychiatrické poruchy. Ačkoli zavedení tohoto termínu podnítilo zájem o podrobnější diagnostiku a přimělo kliniky k hledání případných jiných příčin demence ve stáří, mělo i svá úskalí. Demence a „pseudodemence“ byly totiž vnímané jako vzájemně se vylučující syndromy a při takové úvaze by se vyloučila možnost depresivních příznaků jako symptomů neurodegenerace; navíc se zjistilo, že ani při zaléčení „reverzibilní demence“ nebyly kognitivní příznaky vždy plně reverzibilní (Drag & Bieliauskas, 2019). Od těchto termínů se tedy postupně upouští.

Depresivní syndrom u AN má většinou méně závažné příznaky než primární depresivní porucha, významné jsou zde také iritabilita a omezení společenských kontaktů (Olin, Katz, et al., 2002). Proto vznikla specifická kritéria deprese u AN, která zahrnují i osoby s klinicky významnými depresivními příznaky, které nesplňují tradiční diagnostická kritéria pro depresivní poruchu (Olin, Katz, et al., 2002; Olin, Schneider, et al., 2002). Vyžadují v průběhu posledních dvou týdnů přítomnost alespoň tří příznaků narušujících běžné fungování (depresivní nálada, snížený pozitivní afekt či potěšení, sociální izolace, narušení chuti k jídlu a spánku, psychomotorická agitovanost či zpomalení, podrážděnost, ztráta energie, pocity bezcennosti, beznaděje nebo nadměrné viny a opakované suicidální myšlenky, plán či pokus) u osob s demencí při AN, nezpůsobené jinou poruchou i efektem psychoaktivních látek.

Zdá se, že kritéria zachytí více pacientů s depresivní poruchou u AN oproti tradičním diagnostickým manuálům, protože jsou stavěná pro mírnější formy s širším spektrem

příznaků, což je pro tuto skupinu osob typické (Sepehry et al., 2017). Neopírají se o žádnou specifickou metodu, ale o klinický úsudek. Jsou však aplikovatelná pouze pro pacienty se syndromem demence u AN či jiných neurodegenerativních onemocnění, nelze je aplikovat u preklinických či prodromálních stádií. K přepracování kritérií, aby zahrnovaly i pacienty v preklinickém či prodromálním stádiu (jako tomu je u psychózy, agitovanosti či apatie), dosud nedošlo.

1.4.3.2. Apatický syndrom u Alzheimerovy nemoci

Výzkum apatie byl výrazně stimulován publikováním prvních konsenzuálních diagnostických kritérií pro syndrom apatie u AN a jiných postižení mozku (Robert et al., 2009). Ta byla v roce 2018 revidována (Robert et al., 2018) a na apatii se nyní nahlíží jako na redukci „na cíl zaměřeného chování“ namísto „motivace“, což je dle autorů jednodušší z hlediska pozorování a objektivního měření. Také došlo ke změně v dimenzích apatie a zahrnuje širší spektrum symptomů včetně konkrétních příkladů jako pomůcka pro praxi. Jsou stavěná i pro jiná mozková onemocnění a psychiatrické poruchy, a jejich aplikovatelnost přesahuje neurodegenerativní onemocnění. Posléze vznikla i definice apatie specificky u neurokognitivních poruch, určená pro diagnostické a výzkumné účely (Miller et al., 2021). Autoři argumentovali např. potřebou zakomponování rysů dobře pozorovatelných blízkými osobami či klinikem jako hlavních zdrojů informací ohledně chování u pacientů, u kterých je v důsledku kognitivního deficitu sebeposouzení nespolehlivé. Syndrom apatie u kognitivních poruch splňují osoby, u nichž se projevuje alespoň jeden symptom nejméně dvou ze tří dimenzí (snížená iniciativa, snížený zájem nebo snížená emocionální exprese/reaktivita), tyto symptomy představují změnu ve srovnání s dřívějším fungováním, významně narušují osobní, sociální, pracovní a/nebo jinou oblast fungování a nejsou kompletně vysvětlitelné psychiatrickou poruchou, jiným tělesným či motorickým postižením, účinky návykové látky.

Diagnostickou výzvou je odlišení syndromu apatie od depresivního, protože jejich příznaky se často překrývají, nicméně jde o dva odlišné syndromy, které se mohou vyskytovat nezávisle (Mortby et al., 2012). Pro depresivní syndrom je specifická dysforická nálada, pocity bezmocnosti, beznaděje, nadměrné či neadekvátní viny a sebekritika; naopak, specifickými příznaky apatie jsou nedostatek emoční reaktivity, emoční lhostejnost, snížení nebo nedostatek iniciativy. Anhedonie, snížení zájmu a ztráta energie se mohou vyskytnout u obou syndromů, u deprese je však snížený zájem

specificky spojen s pocity beznaděje, pesimismu a zoufalství (Miller et al., 2021; Mortby et al., 2012).

1.4.3.3. Agitovanost u Alzheimerovy nemoci

Konsenzuální předběžná definice agitovanosti u kognitivních poruch vytvořená Mezinárodní psychogeriatrickou asociací a použitelná ve výzkumné i klinické praxi, byla publikována v roce 2015 (J. Cummings et al., 2015). Agitovanost je definována jako změna v chování během nejméně posledních dvou týdnů, spojená s pozorovanými nebo předpokládanými známkami emočního distresu. Toto chování zahrnuje nadměrnou motorickou aktivitu, verbální nebo fyzickou agresi, způsobuje klinicky významné narušení vztahů, jiných aspektů sociálního fungování nebo vykonávání či účast na běžných denních činnostech a není vysvětlitelné jinou psychiatrickou poruchou, suboptimálními podmínkami péče, zdravotním stavem nebo fyziologickými účinky látky. Zároveň musí být splněné kritéria pro kognitivní poruchu.

1.4.3.4. Psychotický syndrom u Alzheimerovy nemoci

Psychotický syndrom charakterizují poruchy myšlení a vnímání. Původní kritéria pro psychotický syndrom u AN (Jeste & Finkel, 2000) byla nedávno revidována Mezinárodní psychogeriatrickou asociací s cílem stimulovat výzkum psychotických příznaků i před rozvojem syndromu demence, a to jakékoliv etiologie (J. Cummings et al., 2020). Zdůrazňují také nutnost separátního zkoumání poruch myšlení a vnímání, což se v dřívějším výzkumu obvykle zahrnovalo pod jednu kategorii „psychóza“. Vzhledem ke konceptualizaci specifické pro DSM-5 a přílišné obecnosti z hlediska etiologie byla vypracována definice pro kontext AN, včetně důrazu na její preklinická a prodromální stádia. Snahou bylo případné mírné psychotické příznaky formálně zahrnout pod AN, aby neznamenal automaticky psychiatrické onemocnění a tím vyřazení ze studií, i když jsou v těchto stádiích patrně velmi vzácné (Fischer et al., 2020). Tento nový koncept zahrnuje mezi psychotické symptomy zvláště bludy (perzekuční nebo misidentifikace) a halucinace (v různých modalitách), které nejsou vysvětlitelné jiným než neurodegenerativním onemocněním prokázaným klinickými, zobrazovacími metodami nebo biomarkery.

Jak je zřejmé, výše zmíněná kritéria pro neuropsychiatrické syndromy nejsou stavěná pro preklinická stádia onemocnění (snad s výjimkou doplňujícího rámce pro psychózu, která je

však paradoxně nejvzácnější). Navíc, jejich diagnostika vyžaduje klinický úsudek. Ve výzkumu je tedy mnohem obvyklejší zaměření na specifické symptomy, jejichž přítomnost a závažnost lze jednoduše měřit pomocí škál a je tak šance zachytit i subklinické příznaky, nenaplnující formální kritéria pro neuropsychiatrický syndrom. V následující části se podíváme na konkrétní NPS, jejich prevalenci, neurobiologické koreláty a další faktory potenciálně ovlivňující jejich vznik a průběh.

1.4.4. Specifické neuropsychiatrické symptomy v predementních stádiích

1.4.5. Depresivní symptomy

Depresivní symptomy se objevují mezi prvními na neuropsychiatrické trajektorii u AN (Masters et al., 2015). Prevalence se liší v závislosti na zkoumané populaci, u klinických skupin je významně vyšší (40%) oproti běžné populaci (25%) (Ismail, Elbayoumi, et al., 2017). Objevují se však i u kognitivně zdravých starších osob a zvyšují riziko progresu do MCI v běžné populaci i u klinických skupin (Donovan, Amariglio, et al., 2014; Geda et al., 2014). Depresivní příznaky jsou spojené s vyšší mírou subjektivních kognitivních stížností a to u kognitivně zdravých starších osob i klinické populace s SCD a MCI (Markova et al., 2017, 2019). Navíc se ukázalo, že přítomnost depresivních příznaků ve starším věku byla asociována s vyšším rizikem rozvoje demence (Singh-Manoux et al., 2017; Tapiainen et al., 2017), naopak přítomnost izolovaných depresivních příznaků, depresivní poruchy či jiné psychiatrické poruchy v mládí toto riziko nezvyšovala (Singh-Manoux et al., 2017; Steenland et al., 2012; Tapiainen et al., 2017). Depresivní příznaky s počátkem ve stáří tedy často reprezentují prodromální stádium neurodegenerace.

U kognitivně zdravých starších osob byly mírné depresivní symptomy, zejména dysforie a anhedonie spojené s nižším objemem hipokampu a hypometabolismem na FDG-PET vyšetření (Donovan et al., 2015), naznačena byla i asociace s depozitami tau proteinu v inferiorním temporálním laloku a entorinálním kortexu, nezávisle na přítomnosti beta amyloidu (Gatchel, Donovan, Locascio, Schultz, et al., 2017); vyšší nálož beta amyloidu se navíc ukázala být spojená s nárůstem úzkostně-depresivních symptomů v čase (Donovan et al., 2018). U pacientů s MCI s depresivními symptomy byla pozorována nižší tloušťka entorinálního kortexu a rychlejší progresse atrofie v předním cingulárním kortexu oproti pacientům bez těchto symptomů (Zahodne et al., 2013); asociace s biomarkery AN však spíše prokázána nebyla (Banning et al., 2019). Mezi jinými vysvětlujícími příčinami může být vaskulární patologie v mozku (Misquitta et al., 2020), která je velmi častou

komorbiditou AN (Sweeney et al., 2019); dále např. vyšší hladina kortizolu snižující objem hipokampu, zánět či oxidativní stres, a jiné (Gallagher et al., 2017). Mezi rizikové faktory rozvoje depresivních příznaků u starších lidí také patří i řada dalších faktorů jako např. stresující životní události, insomnie, či omezení aktivit (Fiske et al., 2009).

1.4.5.1. Anxieta

Anxieta je jedním z nejčastějších NPS v časných stádiích neurodegenerativních onemocnění, údaje o prevalenci jsou nicméně velmi heterogenní (jako u většiny NPS), m.j. pro rozdíly ve zkoumané populaci či způsobu měření (Apostolova & Cummings, 2008; Ismail et al., 2018; Monastero et al., 2009). Na rozsáhlém souboru kognitivně zdravých osob byl zjištěn slabý vztah anxiety s vyšší kortikální náloží beta amyloidu (Krell-Roesch et al., 2018). Anxieta u kognitivně zdravých osob a MCI moderovala vztah mezi pozitivitou beta amyloidu a kognitivním poklesem v čase tak, že u beta amyloid pozitivních úzkostných osob docházelo k rychlejšímu poklesu kognice oproti jedincům bez úzkosti (Johansson et al., 2020; Pietrzak et al., 2015). Jedním z možných vysvětlujících mechanismů může být anxieta jako projev dysfunkce HPA osy a nadprodukcí stresových hormonů působícími neurotoxicky na hipokampus, což se ukazuje být rizikovým faktorem rozvoje kognitivního deficitu a má vztah i k subjektivním kognitivním stížnostem (Ismail et al., 2018; Johansson et al., 2020; Rabin et al., 2017). Konzistentně s tímto byl prokázán vliv anxiety u MCI na rozvoj demence (nad rámec depresivity a poruchy paměti) a rychlejší pokles objemu entorinálního kortexu (Mah et al., 2015); jiná studie nicméně nepotvrdila vyšší riziko rozvoje demence u MCI s kombinovanou úzkostně-depresivní symptomatikou oproti MCI bez těchto NPS (Roberto et al., 2021). Za tímto rozdílem mohou být dle autorů metodologické aspekty.

1.4.5.2. Apatie

Symptomy apatie jsou u AN jedny z nejčastějších, prevalence se pohybuje v rozmezí 3-50% lidí s MCI (v závislosti od použité škály a typu populace) (Gallagher et al., 2017; Sherman et al., 2018). S postupnou progresí kognitivního deficitu se prevalence apatie zvyšuje (Donovan, Wadsworth, et al., 2014; Eikelboom et al., 2021). Apatie je spojena s vyšším rizikem rozvoje kognitivního deficitu i progresí do demence, včetně demence při AN (Johansson et al., 2020; Roberto et al., 2021; Sherman et al., 2018). Obecně je biologickým korelátem apatie ve fázi demence metabolická dysfunkce i strukturální změny

zejména prefrontálních oblastí, přední cingulární kůry a bazálních ganglií (Le Heron et al., 2018). U kognitivně zdravých osob a MCI byly ale zjištěny silnější asociace s atrofií temporálních struktur oproti přední cingulární kůře (Donovan, Wadsworth, et al., 2014; Guercio et al., 2015; Johansson et al., 2020) a také snížený metabolismus v zadní cingulární kůře (Delrieu et al., 2015; Gatchel, Donovan, Locascio, Becker, et al., 2017), což naznačuje, že v prodromálním stádiu mohou k symptomům apatie více přispívat tyto struktury, časně zasažené u typické AN. Spojitost apatie s akumulací beta amyloidu či tau proteinu ale není zřejmá, studie se ve svých výsledcích různí (Donovan, Wadsworth, et al., 2014; Johansson et al., 2020).

1.4.5.3. Iritabilita

Iritabilita je jedním z časných symptomů v preklinickém i prodromálním stádiu AN (Eikelboom et al., 2021). Její přítomnost u MCI zvyšuje riziko rozvoje demence při AN, oproti pacientům s apatií ale s větší pravděpodobností konvertují i do demence nealzheimerovské etiologie (Roberto et al., 2021). Také u kognitivně zdravých osob z populace s iritabilitou byla větší pravděpodobnost rozvoje MCI v následujících 5 letech oproti osobám bez tohoto symptomu (Geda et al., 2014).

Iritabilita u neurodegenerací se ale často zkoumá jako součást syndromů deprese, agitovanosti i psychotického syndromu, a tudíž jsou i její neurobiologické mechanismy nejasné; ve spojení s desinhibicí byla spojená s dysfunkcí orbitofrontálního-subkortikálního okruhu, jako symptom agitovanosti s dysfunkcí frontálního, předního a zadního cingulárního kortexu, amygdaly i hipokampu (Ismail et al., 2018). Velmi málo studií se však dosud zaměřovalo na predementní stádía (Ismail et al., 2018). V nedávné studii měli pacienti s preklinickou AN s vyšší iritabilitou přechodně zvýšený metabolismus v oblastech zodpovědných za detekci významných stimulů z prostředí a regulaci chování (což interpretují jako přechodnou neuronální kompenzaci v reakci na neuropatologické změny), a iritabilita dále predikovala následný hypometabolismus v průběhu 2 let v posteriorním cingulárním kortexu u těchto osob (Ng et al., 2017). Je tedy možné, že iritabilita je časnou manifestací neuropatologických změn u AN.

1.4.5.4. Agitovanost

Podobně jako u dříve zmíněných NPS se prevalence agitovanosti u MCI různí, od 5-25% v běžné populaci a 4-45% u klinické populace (D. R. Bateman et al., 2020). U kognitivně

zdravých osob z populace zvyšovala pravděpodobnost rozvoje MCI v následujících 5 letech oproti osobám bez agitovanosti (Geda et al., 2014). Nicméně, většina studií zabývajících se rizikem progresu do demence není specifická ohledně etiologie, a agitovanost se obecně mnohem častěji zkoumá u pacientů s již rozvinutým syndromem demence (D. R. Bateman et al., 2020). Často užívané škály měření agitovanosti navíc obsahují příznaky, které u nedementní populace nejsou tak časté, jako např. odmítání pomoci od druhých osob či fyzická agrese.

Agitovanost u AN je spojena se strukturálním a funkčním postižením frontálního a zejména orbitofrontálního kortexu, předního i zadního cingulárního kortexu, amygdaly, hipokampu a insuly, jako bylo zjištěno u pacientů ve stádiu demence. Tyto oblasti jsou zapojené do okruhů ovlivňujících odhad pravděpodobnosti hrozby a kontroly behaviorálních odpovědí. Z tohoto pohledu tedy pacienti s AN nesprávně odhadují velikost potenciální hrozby, věnují hrozbě zvýšenou pozornost a/nebo jsou zvýšeně reaktivní vůči nejistotě hrozby, a tento hyperreaktivní stav může být zvýrazněn zapomínáním (Rosenberg et al., 2015). Agitovanost může být také důsledkem dysfunkce serotonergní, dopaminergní a cholinergní transmise u AN (Rosenberg et al., 2015; Šimić et al., 2017). Naznačena je i asociace s biomarkery AN, i když ne zcela konzistentně (Banning et al., 2019; Showraki et al., 2019). Agitovanost se tedy zdá být spojena s neuropatologickými změnami v mozku u AN, pouze těmi ji však nelze vysvětlit. Je důležité brát do úvahy také somatický stav pacienta, kontext, ve kterém se chování vyskytuje, reakce okolí a rovněž kognitivní deficit, který může vést k agitovanosti v důsledku těžkostí s porozuměním situacím (D. R. Bateman et al., 2020; Geda et al., 2013). Velká část těchto faktorů je modifikovatelných, a tedy může vést ke zmírnění příznaků agitovanosti či jejich prevenci.

1.4.5.5. Psychotické symptomy

U osob s demencí při AN jsou nejčastějšími psychotickými příznaky bludy (zejména paranoidní a perzekuční) a halucinace různých modalit (častěji auditivní) a předchází jim rychlejší pokles kognice v čase detekovatelný již ve stádiu MCI (Murray et al., 2014).

V predementních stádiích jsou tyto symptomy poměrně vzácné. Pokud se objeví, zvyšují riziko konverze do demence u AN (Liew, 2019, 2020), což se sice v jiných studiích nepotvrdilo (Donovan, Amariglio, et al., 2014; Pink et al., 2015); negativní výsledky však dle autorů mohla ovlivnit velmi nízká prevalence v dané skupině či jiné metodologické aspekty. Bylo také naznačeno, že u MCI bez ohledu na etiologii mohou být častější, než se původně myslelo; důvodem může být, že pacienti se často pro povahu svých příznaků

k lékaři nedostanou a pokud ano, mohou váhat s jejich přiznáním; a pokud se u nich zjistí, bývají vyřazováni ze studií (Fischer & Agüera-Ortiz, 2018). Dosud však nebyly doporučené diagnostické nástroje pro jejich detekci u predementních stádií, což se považuje za jednu ze současných výzkumných priorit (J. Cummings et al., 2020).

Bludy u AN bývají nejčastěji spojené s dysfunkcí frontálního a předního cingulárního kortexu, i když tato zjištění mohou být ovlivněné komorbidní agitovaností (Rosenberg et al., 2015); také byla zjištěná asociace se změnami dopaminergní a serotonergní transmise (Rosenberg et al., 2015; Šimić et al., 2017). Zajímavě, polygenní rizikové skóre pro rozvoj schizofrenie bylo také spojené s vyšší pravděpodobností rozvoje psychotických příznaků u pacientů s AN ve fázi demence, kteří v anamnéze schizofrenii neměli (vysvětlovalo však pouze malou část variability) (Creese et al., 2019).

1.4.5.6. Poruchy spánku

Poruchy spánku, zejména insomnie a narušení cyklu spánku a bdění jsou u pacientů s demencí u AN velmi časté (Geda et al., 2013), vyskytují se nicméně i v predementních stádiích. U pacientů s aMCI byli zjištěné fyziologické abnormality ve spánku, zejména redukce hlubokého spánku a narušení aktivity delta a theta vln, které jsou důležité pro konsolidaci paměťové stopy, jeho zhoršení tak může přispět k potížím s pamětí u těchto pacientů (Westerberg et al., 2012). Také u kognitivně zdravých starších osob v preklinickém stádiu AN byla zjištěna horší kvalita spánku a větší tendence si během dne zdřímnout i přesto, že nebyly rozdíly v samotné délce nočního spánku (Ju et al., 2013). Poruchy spánku spolu s iritabilitou predikovaly u preklinické AN následný hypometabolismus v posteriorním cingulárním kortexu v průběhu 2 let (Ng et al., 2017). Zdá se tedy, že kvalita spánku je narušená již v nejčasnějších stádiích AN, a její detekce a léčba může mít důležité klinické implikace. I když Neuropsychiatrická sekce světové Alzheimerovské společnosti rozeznává poruchy spánku jako samostatnou neuropsychiatrickou oblast (Geda et al., 2013), přesahují rozsah této disertační práce.

1.4.6. Metody měření neuropsychiatrických symptomů

Zárukou spolehlivé detekce NPS je použití validních a reliabilních metod. Vedle klinického rozhovoru a pozorování se (zejména ve výzkumu) používá velké množství standardizovaných škál a dotazníků měřících NPS, což je užitečné také pro zjišťování

změny v čase nebo efektu intervence. Nejčastěji používané škály k měření NPS a jejich přednosti i limitace budou obsahem následující části textu.

Většina rutinně užívaných dotazníků a škál byla původně vytvořena pro osoby ve stádiu demence, nebo v kontextu psychiatrických poruch. Existují dotazníky a škály zaměřené na individuální symptomy či syndromy, a obecné škály obsahující vícero symptomů. Vyplňovat je může samotný pacient nebo jeho blízké osoby, či klinik nebo jiná zaškolená osoba, která je obvykle vede jako interview. Metody se také různí v časovém rámci, kategoriích odpovědí i typu prostředí, pro které jsou určeny (Gitlin et al., 2014). Nejpoužívanější obecnou metodou měření NPS v kontextu AN je Neuropsychiatrický inventář (NPI) (J. L. Cummings, 1997). Ze specifických škál se v české praxi často používá 15-položková verze Geriatrické škály deprese (angl. the Geriatric Depression Scale-15, GDS-15;) (J. I. Sheikh & Yesavage, 1986), Beckova škála deprese (angl. the Beck Depression Inventory) (Beck et al., 1961, 1996), Beckův dotazník úzkosti (angl. the Beck anxiety inventory, BAI) (Beck et al., 1988), Dotazník na měření úzkosti a úzkostnosti (angl. the State-Trait Anxiety Inventory), (Spielberger, 1983) či Starksteinova škála apatie (Starkstein et al., 1992, 2001). V následujícím textu krátce zmíním dvě z nejpoužívanějších metod měření NPS u AN, které jsou rovněž součástí standardních protokolů rozsáhlých výzkumných databází sdružujících primárně pacienty s AN či v riziku jejího rozvoje, např. NACC (Beekly et al., 2007; Besser et al., 2018) či *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) (Aisen et al., 2010).

Neuropsychiatrický inventář (J. L. Cummings, 1997) je považován za zlatý standard měření NPS u demence a je doporučen i v české praxi pro diagnostiku NPS u demence různé etiologie (Ressner et al., 2008). Má formu strukturovaného interview, které hodnotí přítomnost, závažnost a zátěž blízké osoby u 12 NPS: bludy, halucinace, agitovanost/agrese, deprese/dysforie, úzkost, elace nálady/euforie, apatie/lhostejnost, desinhibice, iritabilita/labilita, narušená motorická aktivita, a později přidané poruchy chování v nočních hodinách a chuť k jídlu a příjem potravy. Ke klinicky i výzkumně nejužívanějším ale patří jeho zkrácená verze NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory – Questionnaire, NPI-Q) která má formu samostatně vyplnitelného dotazníku pro blízkou osobu (Kaufer et al., 2000). Verze pro klinika (Neuropsychiatric Inventory – Clinician, NPI-C) (de Medeiros et al., 2010), která vznikla rozšířením původní verze a umožňuje i použití jednotlivých částí samostatně, se naopak považuje za nejkomplexnější metodu. Její hlavní výhodou je kombinace vícero zdrojů informací, tedy na rozdíl od většiny metod se

nespoléhá pouze na hodnocení blízké osoby či pacienta, ale přidává i hodnocení expertním klinikem, u kterého se nicméně vyžaduje minimálně 2-letá zkušenost s NPS u pacientů s demencí (Geda et al., 2013; Gitlin et al., 2014). V rutinní klinické praxi i ve výzkumu tak mohou být preferované časově úspornější metody, které nevyžadují administraci zkušeným klinikem. Existuje také verze pro použití u rezidentů v domě s pečovatelskou službou (Wood et al., 2000). I když NPI je validní a v praxi i ve výzkumu dobře etablovaný, byl vytvořen primárně pro použití u pacientů s demencí. Se snahou o co nejčasnější diagnostiku AN tak vzrůstá obava, že nemusí plně zachytit rozsah či závažnost NPS vyskytujících se u pacientů před rozvojem syndromu demence (Ismail et al., 2016).

Geriatrická škála deprese (GDS) je sebeposuzující dotazník zaměřený na screening depresivních symptomů u starších osob (J. I. Sheikh & Yesavage, 1986). Svě prožívání v posledním týdnu zde hodnotí samotný pacient jednoduchým odpovídáním na otázky „Ano“ či „Ne“. Originální verze obsahuje 30 položek, zkrácená 15-položková verze je však výzkumně nejpoužívanější. Její výhodou je rychlá, jednoduchá administrace a srozumitelnost pro cílovou skupinu starších osob. Česká normativní studie zkrácené verze ukázala, že skóre u zdravých starších osob není ovlivněn věkem, pohlavím, vzděláním, rodinným stavem či charakterem bydlení (Heissler et al., 2020). Validní vyplnění je však vázáno na porozumění otázkám, což limituje její použití u pacientů s pokročilejším kognitivním deficitem. Zdá se také, že skóre v GDS není spolehlivým ukazatelem při odlišování kognitivně zdravých osob, které později rozvinou kognitivní deficit od těch, které ho nerozvinou (Masters et al., 2015). Navíc, GDS, stejně jako jiné sebeposuzující dotazníky, může být ovlivněn snížením nebo ztrátou náhledu (tj. anosognozií), která je poměrně častá u osob s demencí, ale není výjimkou ani u pacientů v predementních stádiích (Azocar et al., 2021; Vannini et al., 2017).

Celkově existuje v zahraničí množství psychometricky kvalitně podložených dotazníků a škál k hodnocení NPS v různých prostředích (Gitlin et al., 2014), i když v české verzi je k dispozici pouze malá část z nich. Žádný z výše zmíněných široce užívaných dotazníků však nebyl specificky vytvořen pro detekci NPS v predementních stádiích.

1.4.7. Mírná behaviorální porucha

Koncept mírné behaviorální poruchy (angl. mild behavioral impairment, MBI) byl původně navržen v roce 2003 jako syndrom rizikový zejména pro rozvoj frontotemporální demence (FTD) a zahrnoval 1) minimálně 6 měsíců přetrvávající změny v chování a mírné

psychiatrické příznaky (zejména desinhibici) projevující se po 60 roce života, bez jiné vysvětlující příčiny (např. psychiatrické poruchy), 2) absenci výrazných kognitivních stížností, 3) zachované aktivity denního života, pracovní a sociální fungování a 4) absenci syndromu demence (Taragano et al., 2009). Syndrom MBI však dle těchto kritérií zahrnoval i pacienty s kognitivní poruchou zjištěnou následně na objektivním kognitivním vyšetření pouze v případě, že nebyla ze začátku provázena subjektivními stížnostmi na kognici (ve skutečnosti měla polovina pacientů s MBI následně zjištěný komorbidní kognitivní deficit). Pacienti s MBI měli v původní studii téměř 1,5x větší riziko rozvoje demence než pacienti s MCI; většina rozvinula v průběhu času frontotemporální demenci a v menší míře AN či vaskulární demenci. Následná stratifikace však ukázala, že kombinace kognitivního deficitu a NPS bez ohledu na charakter počátečních stížností (kognitivní vs. behaviorální) vedla k nejvyššímu riziku rozvoje demence, a toto riziko bylo přibližně stejné pro FTD a AN. Pacienti s MBI bez kognitivních poruch však měli dokonce vyšší riziko rozvoje demence oproti pacientům s MCI bez NPS, zejména FTD. Tato zjištění, později potvrzená na širším souboru (Taragano et al., 2018), dále zvýraznila důležitost zkoumání NPS i při absenci kognitivního deficitu a zároveň ukázala, že MBI může být prodromálním stádiem různých typů neurodegenerativních onemocnění. Její identifikace by mohla napomoci i časné intervenci a hypoteticky tak zpomalit progresi kognitivního deficitu. Vztah mezi MBI a MCI však nebyl v původních kritériích jasně vymezen.

Proto byla MBI kritéria revidována v roce 2012 pracovní skupinou Neuropsychiatrické sekce Světové alzheimerovské společnosti a publikována v roce 2016 (Ismail et al., 2016). MBI je charakterizována jako neurobehaviorální syndrom zastřešující NPS nově vzniklé ve stáří a přetrvávající alespoň 6 měsíců, které negativně ovlivňují sociální či pracovní fungování pacienta, u nichž se předpokládá neurodegenerativní etiologie a nejsou vysvětlitelné jinou psychiatrickou poruchou. NPS byli rozčleněné do pěti domén, které byli podpořené literaturou jako časné manifestace prodromálních stádií neurodegenerativních onemocnění, včetně AN: snížená motivace, afektivní dysregulace, poruchy kontroly impulzů, nevhodné sociální chování a poruchy percepce a obsahu myšlení (D. R. Bateman et al., 2020; Desmarais et al., 2018; Fischer & Agüera-Ortiz, 2018; Ismail et al., 2018; Sherman et al., 2018). Kompletní diagnostická kritéria MBI (tab. 3.) jsme přeložili a publikovali jako součást 1. studie.

Symptomy afektivní dysregulace a poruchy kontroly impulzů se ukázaly jako nejčastější u MCI a SCD v běžné i klinické populaci, ale v menší míře i u kognitivně zdravých starších osob, naopak nevhodné sociální chování a poruchy percepce a obsahu myšlení byly vzácné

(Mortby et al., 2018; F. Sheikh et al., 2018). Zátěž blízkých osob u pacientů s MBI byla více než 3x vyšší, a to bez ohledu na přítomnost MCI (F. Sheikh et al., 2018).

Tab. 3. Kompletní diagnostická kritéria MBI

-
1. **Změny v chování nebo osobnosti** pozorované pacientem, pečovatelem nebo klinikem, **s počátkem v pozdější fázi života (věk \geq 50 let)** a trvající nepřetržitě nebo nárazově alespoň **po dobu 6 měsíců**. Tyto příznaky reprezentují **jasně pozorovatelnou změnu** ve srovnání s obvyklým chováním nebo osobností pacienta alespoň v jedné z následujících domén:
 - a) **poruchy motivace** (např. apatie, nedostatek spontaneity, lhostejnost)
 - b) **poruchy nálady** (např. anxieta, dysforie, náladovost, euforie, iritabilita)
 - c) **poruchy kontroly impulzů** (např. agitovanost, desinhibice, patologické hráčství, obsedantnost, perseverace, utilizační chování)
 - d) **nevhodné sociální chování** (např. nedostatek empatie, ztráta náhledu, nedostatek sociálního taktu, psychická rigidita, zvýraznění předchozích osobnostních rysů)
 - e) **poruchy percepce a obsahu myšlení** (např. bludy, halucinace)
-
2. Chování je dostatečně závažné na to, aby způsobilo **alespoň minimální postižení** alespoň v jedné z následujících oblastí:
 - a) interpersonální vztahy
 - b) další aspekty sociálního fungování
 - c) schopnost podávat výkon na pracovišti
 - d) U pacienta obecně **není narušena soběstačnost nebo fungování v běžném životě**, je schopen fungovat s minimální pomocí nebo asistencí.
-
3. Ačkoliv komorbidity mohou být přítomny, změny v chování nebo osobnosti **nelze připsat jiné současné psychiatrické poruše** (kupř. generalizovaná úzkostná porucha, těžká deprese, manická nebo psychotické poruchy), traumatickému postižení nebo jiným onemocněním či fyziologickým účinkům látek nebo medikace.
-
4. Pacient **nesplňuje kritéria syndromu demence** (např. demence při Alzheimerově nemoci, frontotemporální demence, demence s Lewyho tělísky, vaskulární demence, jiná demence). **MCI může být diagnostikována současně s MBI.**
-

Zkratky: MCI, mírná kognitivní porucha; MBI, mírná behaviorální porucha.

Dalším krokem byl vznik **Dotazníku mírné behaviorální poruchy (angl. the Mild behavioral impairment – checklist, MBI-C)**, zaměřeného na detekci syndromu MBI a mapování závažnosti příznaků (Ismail, Agüera-Ortiz, et al., 2017), což umožnilo masivní rozvoj výzkumu v této oblasti. Na rozdíl od nejpoužívanějšího NPI (zlatého standardu měření NPS) byl MBI-C vytvořen specificky pro nedementní populaci a posuzuje delší časový úsek trvání symptomů (6 měsíců vs. 1 měsíc), což umožňuje vyloučit přechodné poruchy, a tedy s větší pravděpodobností zvažovat neurodegenerativní podklad NPS. Podrobnější srovnání dotazníku MBI-C s NPI uvádí tab. 4.

Validita dotazníku MBI-C k detekci NPS byla prokázána u pacientů s SCD i MCI, byly stanovené skóry naznačující přítomnost syndromu MBI $\geq 8,5b$ u SCD a $\geq 6,5b$ u MCI. Prevalence MBI byla 14,2% u pacientů s MCI a 5,8% u osob s SCD (Mallo et al., 2018a, 2018b). Předpokládaná 5-doménová struktura MBI-C se potvrdila faktorovou analýzou (Creese et al., 2020).

Tab. 4. Srovnání dotazníků MBI-C a NPI

	NPI	MBI-C
Cílová populace	Osoby s demencí	Osoby v predementních stádiích
Symptomy	bludy, halucinace, agitovanost/agrese, deprese/dysforie, úzkost, elace nálady/euforie, apatie/lhostejnost, desinhibice, iritabilita/labilita, narušená motorická aktivita, poruchy chování v nočních hodinách a chuť k jídlu a příjem potravy	snížená motivace, afektivní dysregulace, poruchy kontroly impulzů, nevhodné sociální chování a poruchy percepce a obsahu myšlení
Kategorie hodnocení	Přítomnost, závažnost, zátěž blízké osoby	Přítomnost, závažnost
Referenční rámec	4 týdny	6 měsíců
Administrace	zaškolený administrátor/klinik, NPI-C navíc vyžaduje 2 roky klinické zkušenosti; NPI-Q vyplňuje blízká osoba	Nejčastěji vyplňuje blízká osoba, může však i pacient či klinik
Délka administrace	5-20 min	Do 5 minut

Zkratky: NPI, Neuropsychiatrický inventář; NPI-Q, Neuropsychiatrický inventář - dotazník; NPI-C, Neuropsychiatrický inventář – verze pro klinika; MBI-C, Dotazník mírné behaviorální poruchy.

Koncept MBI a dotazník MBI-C tedy představují obohacení časné diagnostiky AN i jiných neurodegenerativních onemocnění o nekognitivní příznaky, které jsou poměrně časté a velmi zatěžující, ale dosud se jim nedostává adekvátní výzkumné i klinické pozornosti. Jedním z prvních cílů této disertační práce bylo přeložit a adaptovat do češtiny dotazník MBI-C a s jeho využitím prozkoumat prevalenci a závažnost MBI symptomů napříč kognitivním kontinuem kognitivně zdravých starších osob, osob s MCI a osob s demencí při AN (1. cíl). V návaznosti na to bylo dalším cílem (2. cíl) prozkoumat strukturální koreláty MBI symptomů u klinické skupiny pacientů s SCD a MCI. Podrobný popis dotazníku prezentuji v části Metody v sekci 5.3. Hodnocení neuropsychiatrických symptomů.

2. Cíle práce a hypotézy

V empirické části disertační práce jsem se zaměřila na tři základní cíle:

1. cíl práce: Za použití nově vyvinutého dotazníku mírné behaviorální poruchy MBI-C ozřejmit prevalenci neuropsychiatrických symptomů v časných stádiích kognitivních poruch s předpokladem neurodegenerativní etiologie na klinické populaci pacientů České studie stárnutí mozku.

Ke splnění tohoto cíle jsme v první fázi přeložili výzkumná kritéria pro syndrom MBI do češtiny, a provedli zpětný překlad dotazníku MBI-C ve spolupráci s Dr. Ismailem, hlavním autorem originální verze. Zajímala nás prevalence NPS dle MBI-C u skupiny kognitivně zdravých starších osob a osob se syndromem MCI, prevalence postižení jednotlivých domén MBI a schopnost dotazníku detekovat rozdíly v míře symptomů mezi těmito skupinami. Dále jsme chtěli prozkoumat souvislost MBI-C domény poruch nálady s tradičně užívanými sebesuzujícími dotazníky depresivity a úzkosti (GDS-15 a BAI). Tato studie obsahovala rozsáhlejší edukační část vzhledem k tomu, že se jednalo o nový koncept, a měření NPS dosud nebylo běžnou součástí časné diagnostiky neurodegenerací bez ohledu na etiologii.

Hypotézy:

- NPS detekované pomocí dotazníku MBI-C budou časté již v predementních stádiích.
- MBI-C bude schopen zachytit rozdíly mezi těmito příznaky u kognitivně zdravých starších osob a osob ve stádiu MCI. Nejvýraznější rozdíly předpokládáme v doménách motivace a poruch nálady.
MBI-C doména poruch nálady bude korelovat se sebesuzujícími dotazníky depresivity a úzkosti.

2. cíl práce: Prozkoumat strukturální koreláty mírné behaviorální poruchy u nedementních starších osob z České studie stárnutí mozku.

V rámci tohoto cíle jsme srovnali výsledky dotazníku mírné behaviorální poruchy MBI-C s výsledky zobrazovacích metod. Podívali jsme se na vztah mezi příznaky hodnocenými

MBI-C a atrofií pěti vybraných mozkových struktur u kterých byl dříve prokázán vztah s NPS (přední cingulární kůra, orbitofrontální kůra) a struktur časně zasažených úbytkem mozkové tkáně při typické variantě AN (hipokampus, entorinální kůra, zadní cingulární kůra).

Hypotézy:

- Osoby s SCD a MCI s vyšší mírou NPS dle MBI-C budou mít výraznější atrofii i nad rámec jejich globální kognitivní výkonnosti.
- Výraznější regionální atrofie bude spojená zejména s poruchami nálady, motivace a kontroly impulzů, jako nejčastějšími MBI příznaky u této skupiny starších osob.

3. cíl práce: Porovnat potenciál čtyř paměťových testů a jiných nepaměťových testů pro predikci rozvoje syndromu demence u pacientů s amnestickou mírnou kognitivní poruchou.

V rámci časné neuropsychologické diagnostiky AN jsme se zaměřili na srovnání schopnosti čtyř paměťových testů postavených na různých paradigmatech a dalších nepaměťových testů predikovat rozvoj demence u pacientů se syndromem MCI. Specificky nás zajímalo, zda má paměťový test postaven na paradigmatu kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky (ECR) vyšší prediktivní hodnotu pro rozvoj syndromu demence ve srovnání s ostatními široce užívanými paměťovými testy a testy jiných kognitivních domén.

Hypotéza:

- Test ECR bude mít lepší prediktivní hodnotu pro rozvoj syndromu demence oproti jiným paměťovým i nepaměťovým testům.

3. Metodika

3.1. Účastníci

Účastníci všech studií v této disertační práci byli vyšetřeni v rámci České studie stárnutí mozku (CBAS). CBAS je longitudinálně probíhající studie Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a programu Demence Fakultní nemocnice u sv. Anny – Mezinárodního centra klinického výzkumu (FNUSA – ICRC), jejímž hlavním cílem je identifikovat časné markery patologického stárnutí. Do studie CBAS jsou zahrnuty osoby odeslané praktickým lékařem nebo jiným specialistou pro stížnosti na kognici referované buďto samotným pacientem, jeho blízkou osobou nebo klinikem. Všichni účastníci podstoupí standardní neurologické a laboratorní vyšetření, komplexní neuropsychologické vyšetření a zobrazení mozku magnetickou rezonancí (1,5 nebo 3T). Všechny diagnózy byly stanoveny na konsenzuálním diagnostickém sezení týmu neurologů a neuropsychologů. Podrobný popis metodologie CBAS je popsán v samostatné publikaci (Sheardova et al., 2019). Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací a etickými standardy Etické komise 2. LF UK a FN Motol. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas schválený Etickou komisí 2. LF UK a FN Motol.

Do studií nebyly zařazeny osoby s přítomností jiného neurologického nebo psychiatrického onemocnění způsobujícího poruchy kognice či neuropsychiatrické příznaky (např. Parkinsonova nemoc, traumatické poranění mozku, cévní mozková příhoda, zneužívání alkoholu nebo návykových látek, současná závažná psychiatrická porucha nebo její přítomnost v anamnéze potvrzená klinickým rozhovorem).

3.1.1. Výzkumný soubor 1. studie

Do studie bylo zahrnuto 188 osob starších 50 let vyšetřených v rámci CBAS. Účastníci byli podrobně vyšetřeni (viz dále) a na základě neuropsychologického vyšetření klasifikováni do 3 skupin:

- a) Skupina s pravděpodobnou demencí při AN, či možnou demencí při AN (smíšená prezentace s podílem vaskulárních změn) (AD; 32 osob) byla definována dle publikovaných kritérií (McKhann et al., 2011).
- b) Skupina s MCI byla definována dle publikovaných kritérií (Albert et al., 2011) a zahrnovala osoby se subjektivními stížnostmi na kognici referovanými pacientem, blízkou osobou nebo klinikem, které měly objektivní postižení kognice ve standardním

neuropsychologickém vyšetření, avšak v aktivitách denního života byly soběstačné. Postižení kognitivní domény znamenalo výkon v daném testu více než 1,5 SD pod věkově a vzdělanostně vázanou normou. Zahrnuti byli pouze pacienti s amnestickým podtypem MCI, tj. s postižením paměti samostatně, nebo v kombinaci s postižením jiné kognitivní domény (aMCI; 87 osob).

c) Skupina se subjektivním kognitivním poklesem (SCD, 45 osob) na základě publikovaných kritérií (Jessen et al., 2014) zahrnovala osoby se subjektivními stížnostmi na kognici, které v neuropsychologickém vyšetření skórovaly v rámci normy.

Dále bylo do studie zahrnuto 24 kognitivně zdravých dobrovolníků z Univerzity třetího věku nebo blízkých osob sledovaných pacientů neudávajících významnější subjektivní stížnosti na kognici, pro které by někdy vyhledali lékařskou pomoc, a jejichž výkon v neuropsychologickém vyšetření byl v rámci normy. Pro účely statistického vyhodnocení byly skupiny kognitivně zdravých dobrovolníků a SCD sloučeny do jedné skupiny „kognitivně zdraví (KZ; 69 osob).

3.1.2. Výzkumný soubor 2. studie

Celkem bylo zahrnuto 116 účastníků se subjektivními stížnostmi na kognici bez syndromu demence. Na základě neuropsychologického vyšetření byli klasifikováni jako SCD nebo MCI. SCD (n = 37) bylo diagnostikované dle publikovaných kritérií (Jessen et al., 2014) a zahrnovalo osoby se subjektivními stížnostmi na kognici které v neuropsychologickém vyšetření skórovaly v rámci normy. MCI (n = 79) byla diagnostikována dle publikovaných kritérií (Albert et al., 2011) a zahrnovala osoby se subjektivními stížnostmi na kognici oproti dřívějšímu normálnímu stavu, neuropsychologicky potvrzeným objektivním kognitivním deficitem (tj. pod 1,5 SD v alespoň dvou testech z alespoň jedné kognitivní domény), se zachovanými aktivitami denního života a bez syndromu demence. Zařadili jsme oba podtypy MCI, amnestický (n = 66, aMCI) i neamnestický podtyp (n = 13, naMCI).

3.1.3. Výzkumný soubor 3. studie

Bylo zařazeno 270 osob s aMCI vyšetřených a každoročně sledovaných v rámci CBAS. Na počátku zařazení účastníci splňovali Petersenova kritéria pro aMCI (Petersen, 2004), tedy přítomnost stížností na paměť, průkaz narušení paměti při neuropsychologickém vyšetření, zachovány aktivity denního života a nepřítomnost syndromu demence. Skupina zahrnovala

účastníky s jednodoménovou (izolovaná porucha paměti) i vícedoménovou aMCI (porucha paměti plus porucha alespoň jedné další kognitivní domény). Porucha paměti byla stanovena při dosažení skóre více než 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem věkově a vzdělanostně vázaných norem v jakémkoli paměťovém testu.

Účastníci každoročně podstoupili klinické a neuropsychologické vyšetření a pohovory s blízkou osobou pro detekci konverze do demence. MRI bylo opakováno každé dva roky. Klinické návštěvy navíc byly provedeny v případě neobvyklého klinického zhoršování udávaného pacientem či blízkou osobou. Diagnóza byla stanovena konsenzuálně na společných setkáních neuropsychologů a neurologů. Při stanovování diagnózy byly využity všechny dostupné informace včetně výsledků předchozích testů a všech dalších klinických informací. V případě konverze pacienti podstoupili novou MRI mozku k potvrzení konečné diagnózy. Kromě výše zmíněných vylučujících kritérií byli vyloučeni i pacienti s depresivní symptomatikou >8 bodů dle GDS-15.

Konverze do demence a její etiologie byl stanovena během pravidelných konsenzuálních setkání. Diagnóza demence byla stanovena na základě klinické anamnézy, kterou uvedl pacient a pečovatel, neurologického vyšetření, neuropsychologického vyšetření a MRI. Hlavní kritérium pro stanovení diagnózy demence vycházelo ze zhoršení aktivit denního života dle blízké osoby pacienta. Výsledky neuropsychologických testů sloužily k posouzení kognitivního profilu, který pomohl upřesnit etiologii demence. Diagnózy demence vycházely z publikovaných kritérií pro pravděpodobnou AN (McKhann et al., 2011), pravděpodobnou vaskulární demenci (Román et al., 1993), pravděpodobnou demenci s Lewyho tělísky (DLB) (McKeith et al., 2017) či pravděpodobnou FTD (Rascovsky et al., 2011). U pacientů s diagnózou smíšené (AD+vaskulární) demence převažovala patologie AN doprovázená rozsáhlými vaskulárními změnami nebo vaskulárními změnami v kognitivně strategických oblastech (hipokampus, thalamus) a v klinickém fenotypu měli pacienti narušení epizodické paměti, narušení pozornosti a pracovní paměti, exekutivních funkcí a zpomalení tempa zpracování informací (Custodio et al., 2017).

3.2. Neuropsychologické vyšetření

Všichni účastníci podstoupili vyšetření fixní neuropsychologickou baterií používanou v rámci CBAS, která zahrnovala screening globální kognitivní výkonnosti MMSE (Folstein et al., 1975; Štěpánková et al., 2015) a soubor testů zaměřených na hodnocení pěti základních kognitivních domén (viz tab. 5). Baterie byla sestavená v souladu s

obecnými doporučenými postupy pro diagnostiku MCI (Petersen, 2004) a pro MCI při AN (Albert et al., 2011). Základem je baterie Uniform Data Set (UDS) používaná v amerických výzkumných centrech, obohacená o další testy, zejména paměti, pro lepší odlišení poruch konkrétních paměťových procesů (Bezdicek et al., 2014, 2015; Drozdová et al., 2015; Mazancova et al., 2017; Nikolai, Stepankova, et al., 2018; Topinková et al., 2002).

Tab. 5. Neuropsychologická baterie Kognitivního centra 2. LF UK pro diagnostiku MCI

Kognitivní doména	Neuropsychologický test
Screening globální kognitivní výkonnosti	MMSE
Verbální paměť	RAVLT Logická paměť z WMS (modifikace UDS) ECR
Neverbální paměť	BVMT-R ROCF – reprodukce po 3 minutách
Exekutivní funkce	TMT B PST FVF (písmena N,K,P)
Fatické funkce	BNT SVF (kategorie zvířata, zelenina)
Vizuálně-prostorové funkce	ROCF – kopie CDT
Pozornost a pracovní paměť	Opakování čísel z WAIS-III Symboly – kódování z WAIS-III TMT A PST
Psychomotorické tempo	Symboly – kódování z WAIS-III TMT A PST

Prevzato a upraveno dle: (Nikolai et al., 2013)

Zkratky: RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test (Paměťový test učení); BNT, Boston Naming Test (Bostonský test pojmenování); BVMT-R, Brief Visual Memory Test Revised, CDT, Clock Drawing Test (Test kresby hodin); ECR, Enhanced Cued Recall (subtest ze Sedmiminutového screeningového testu); FVF, fonemická verbální fluence; MMSE, Mini-Mental State Examination, ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure (Rey-Osterriethova komplexní figura); PST, Prague Stroop Test (Pražský Stroopův Test); SVF, sémantická verbální fluence; TMT, Trail Making Test (Test cesty); UDS, Uniform Data Set; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize); WMS-III, Wechsler Memory Scale, Third Revision (Wechslerova paměťová škála, třetí revize).

Ve 3. studii byly použité 4 paměťové testy: 1) ECR, postaven na paradigmatu kontrolovaného ukládání a vybavením s vodítky (Grober et al., 1988; Topinková et al., 2002); 2) paměťový test učení (angl. Rey Auditory Verbal Learning Test,

RAVLT), test seznamu slov bez kontrolovaného ukládání a s volným vybavením (Bezdicek et al., 2014; Rey, 1958); 3) Logická paměť (LP), test zapamatování příběhu, verze z baterie UDS (Nikolai, Stepankova, et al., 2018); a 4) Rey-Osterriethova komplexní figura (angl. Rey-Osterrieth Complex Figure, ROCF) - reprodukce, test vizuálně-prostorové paměti (Drozdová et al., 2015). Tyto testy, jako i konkrétní použité skóry testů jsou blíže specifikovány ve studiích přiložených v plné verzi k této disertační práci.

3.3. Hodnocení neuropsychiatrických symptomů

Všichni účastníci vyplnili 2 sebeposuzovací škály ke zhodnocení depresivní a úzkostné symptomatiky: GDS-15 (J. I. Sheikh & Yesavage, 1986) a BAI (Beck et al., 1988). Do výzkumného protokolu CBAS jsme nově zavedli dotazníky NPI-Q (Kaufer et al., 2000), který je popsán výše v teoretické části, a dotazník MBI-C.

V rámci studie CBAS se dosud NPS nevěnovala specifická výzkumná pozornost, povětšinou sloužily pouze k popisu souboru, eventuálně jako vylučující kritérium, typicky např. s vyšší depresivní symptomatikou ($GDS-15 \geq 6$). V 1. a 3. studii jsme však pacienty na základě GDS-15 či BAI skóru nevyřazovali, protože cílem bylo zachytit širší spektrum NPS; osoby s diagnózou psychiatrické poruchy současné a/nebo přítomné v anamnéze však zařazeny nebyly.

Dotazník mírné behaviorální poruchy (MBI-C) byl vytvořen pro detekci syndromu MBI a hodnocení přítomnosti a závažnosti NPS specifických pro predementní stádia. Obsahuje celkem 34 otázek, u kterých se hodnotí přítomnost symptomů jednoduchou formou ano/ne a jejich závažnost na třístupňové škále 1 – mírná změna, 2 – střední změna a 3 – výrazná změna. V souladu s kritérii MBI sleduje projevy pěti domén neuropsychiatrických symptomů – poruchy motivace (6 otázek hodnotících kognitivní, behaviorální a emoční apatii), poruchy nálady (6 otázek zaměřených na úzkostné a depresivní příznaky), poruchy kontroly impulzů (12 otázek zjišťujících agitovanost, agresivní chování, impulzivitou, neschopnost odložit uspokojení a další), nevhodné sociální chování (5 otázek zaměřených na dodržování sociálních norem, takt a empatii) a poruchy percepce a obsahu myšlení (5 otázek zaměřených na bludy a halucinace). Hodnotící osobou je primárně blízká osoba pacienta, přičemž přítomnost klinika není nutná; může však být vyplněn i pacientem či klinikem (Ismail, Agüera-Ortiz, et al., 2017).

Výstupem dotazníku je celkové skóre v rozsahu 0-102 bodů, získané prostým součtem všech odpovědí. Dále lze vypočítat 5 samostatných skórů dle jednotlivých hodnocených domén: poruchy motivace (0-18 bodů), poruchy nálady (0-18 bodů), poruchy kontroly

impulzů (0-36 bodů), nevhodné sociální chování (0-15 bodů) a poruchy percepce a obsahu myšlení (0-15 bodů). U MBI-C byla faktorovou analýzou potvrzená 5-doménová struktura (Creese et al., 2020) a byla prokázána jeho souběžná validita (Hu et al., 2022) a schopnost detekovat syndrom MBI u pacientů s SCD při skóre > 8,5 (Mallo et al., 2018b) a u pacientů s MCI při skóre > 6,5 (Mallo et al., 2018a).

Česká verze MBI-C byla zpětně přeložena z anglického originálu. Zpětný překlad byl konzultován a schválen prof. Zahinoor Ismailem, původním autorem dotazníku. Česká verze dotazníku MBI-C je aktuálně volně dostupná ke stažení na oficiální stránce dotazníku www.mbitest.org. MBI-C byl administrován blízkým osobám všech účastníků v 1. a 3. studii.

3.4. Magnetická rezonance

Vyšetření MRI bylo provedeno na přístroji 1,5 Tesla (Siemens AG, Erlangen, Německo) a použita trojrozměrná T1-vážená sekvence s gradientovým echem (MP-RAGE) s TR/TE/TI = 2000/3,08/1100 ms, sklápěcím úhlem 15°, 192 snímky, tloušťkou řezu = 1,0 mm a rozlišením v rovině = 1 mm. Snímky byly vizuálně zkontrolovány specialistou na analýzu zobrazovacích metod pro zajištění kvality dat a neuroradiologem pro vyloučení osob se závažnou patologií narušující kognitivní funkce, jako jsou kortikální infarkty, nádor, subdurální hematom a hydrocefalus. Volumetrická segmentace a rekonstrukce kůry pro 2. studii byly provedeny pomocí softwaru Freesurfer (verze 5.3), který je zdokumentován a volně dostupný (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

Kortikální tloušťky ve čtyřech oblastech byly vybrány na základě dříve popsaných asociací s NPS (orbitofrontální kůra, OFC; přední cingulární kůra, ACC) (Rosenberg et al., 2015) nebo s časnou atrofií u typické AN (zadní cingulární kůra, PCC; entorhinální kůra, ERC (Braak et al., 2006)). Tloušťky z levé a pravé hemisféry byly zprůměrovány. Zahrnuli jsme také objemy hipokampů (HIP) a v rámci následné explorativní analýzy objemy amygdaly, které jsme adjustovali pro celkový odhadovaný intrakraniální objem (estimated total intracranial volume, eTIV) pomocí proporční metody (O'Brien et al., 2011). Pro účely studie byly hodnoty z pravé a levé hemisféry zprůměrovány.

3.5. Statistická analýza

Statistická analýza je blíže popsána v jednotlivých studiích přiložených v plné verzi k této disertační práci.

4. Výsledky

4.1. Výsledky 1. studie

4.1.1. Demografická a neuropsychologická charakteristika

Demografická a neuropsychologická charakteristika souboru je prezentována v tab. 6. Ve skupině aMCI bylo nižší zastoupení žen oproti KZ a AD ($p < 0,01$); skupina AD byla nejstarší ($p < 0,05$) a měla oproti KZ průměrně nižší vzdělání ($p < 0,05$). Dle očekávání se skupiny dále vzájemně lišily ve skóre MMSE a ve výkonech napříč všemi neuropsychologickými testy. KZ osoby měli dle sebeposouzení nižší úroveň depresivní symptomatiky než aMCI a AD. Naopak v sebeposouzení úzkostné symptomatiky jsme nezjistili žádné rozdíly mezi diagnostickými skupinami. Blízkou osobou vyplňující dotazník MBI-C byli nejčastěji partneři/partnerky (69 %) nebo děti účastníků (23 %) a nejčastěji uváděli každodenní kontakt s účastníkem (79 %). Vztah ani intenzita kontaktu se napříč skupinami nelišily.

Tab. 6. Demografická a neuropsychologická charakteristika souboru

	KZ N = 69 M (SD)	aMCI N = 87 M (SD)	AD N = 32 M (SD)	Rozdíly mezi skupinami
Věk Rozsah	67,7 (0,77) 52-84	72,5 (0,84) 55-89	77,0 (1,16) 58-87	CN < aMCI **< AD*
Pohlaví Ž/M (% žen)	46/23 (66,7)	36/51 (41,4)	22/10 (68,8)	CN > aMCI**; AD > aMCI**
MMSE Rozsah	29,1 (0,12) 26-30	26,5 (0,28) 19-30	19,4 (0,63) 14-25	CN > aMCI **> AD**
Vzdělání	16,3 (0,35)	15,3 (0,35)	13,9 (0,51)	CN > AD**
GDS-15	2,0 (0,25)	3,1 (0,3)	3,6 (0,57)	CN < aMCI*; CN < AD*
BAI	8,6 (0,91)	8,6 (0,89)	7,8 (1,21)	-
LP (jednotky)	16,0 (0,46)	7,2 (0,58)	1,3 (0,43)	CN > aMCI **> AD**

RAVLT 1-5	54,7 (0,95)	32,6 (0,87)	N/A	CN > aMCI **
RAVLT po 30 min.	11,7 (0,25)	3,4 (0,32)	N/A	CN > aMCI **
WAIS-III Opakování čísel popředu (skóre)	9,4 (0,24)	8,8 (0,27)	7,6 (0,3)	CN > AD **
WAIS-III Opakování čísel pozadu (skóre)	6,8 (0,23)	5,6 (0,22)	4,3 (0,26)	CN > aMCI ** > AD **
TMT A (čas)	38,5 (1,26)	55,7 (3,12)	108,5 (11,6)	CN < aMCI * < AD **
TMT B (čas)	82,4 (3,0)	136,7 (7,57)	239,9 (24,44)	CN < aMCI ** < AD **
BNT 30 (počet chyb)	1,7 (0,26)	5,4 (0,44)	10,4 (0,87)	CN < aMCI ** < AD **
SVF -zvířata	25,9 (0,64)	17,9 (0,59)	10,1 (0,81)	CN > aMCI ** > AD **
FVF (písmena N,K,P)	49,1 (1,40)	37,1 (1,34)	25,7 (2,65)	CN > aMCI ** > AD **
ROCF kopie	31,0 (0,37)	26,5 (0,68)	21,5 (2,00)	CN > aMCI ** > AD **
ROCF reprodukce	18,4 (0,73)	8,5 (0,67)	2,5 (0,64)	CN > aMCI ** > AD **

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

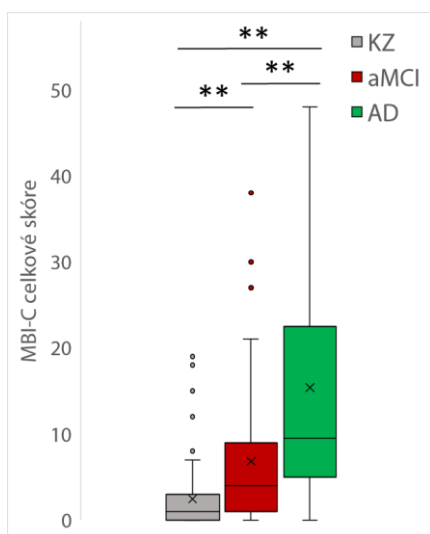
Zkratky: KZ, kognitivně zdraví; aMCI, amnestická mírná kognitivní porucha; AD, demence při AN; GDS-15, Geriatrická škála deprese, zkrácená 15-položková verze; BAI, Beckova škála úzkosti; LP, Logická paměť - oddálené vybavení; RAVLT, paměťový test učení; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize); TMT, Test cesty; BNT (30), Bostonský test pojmenování (30-položková verze); SVF, sémantická verbální fluence; FVF, fonemická verbální fluence; ROCF, Rey-Osterriethova komplexní figura; N/A, data nejsou k dispozici; M, průměr; SD, standardní odchylka, Ž/M, poměr mužů a žen ve výzkumném souboru.

4.1.2. Výskyt neuropsychiatrických příznaků dle MBI-C

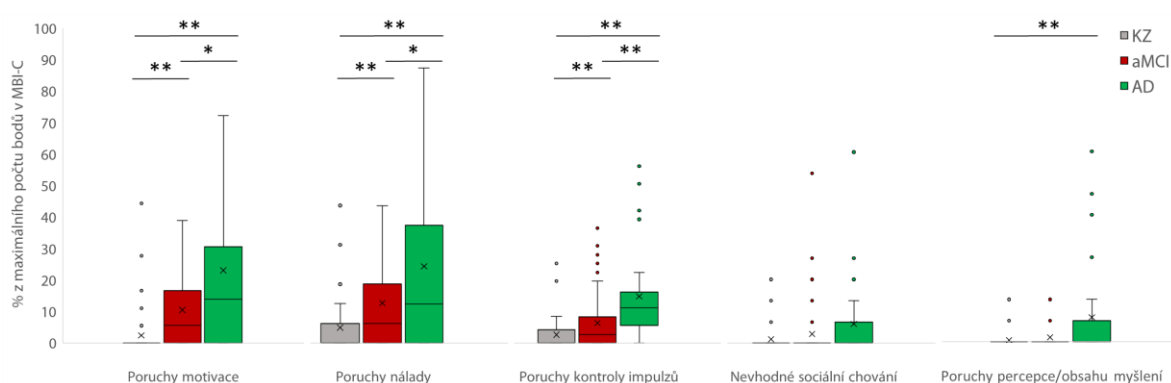
Administrace dotazníku trvala méně než 5 minut, více než 95% dotazníků bylo vyplněno správně bez přítomnosti administrátora. Alespoň 1 NPS (tj. alespoň 1 bod v dotazníku MBI-C) jsme pozorovali u 50,7 % KZ osob, u 78,2 % osob s aMCI a u 97 % osob s AD. Nejčastějšími MBI doménami u skupiny KZ byly poruchy nálady (37,7 %) a kontroly impulzů (37,7 %). U skupiny aMCI byly nejčastější poruchy kontroly impulzů (61,4 %), nálady (60,7 %) a motivace (51,2 %). U skupiny AD byly rovněž nejčastěji uváděny poruchy kontroly impulzů (89,3%), nálady (71,9 %) a motivace (71,9 %). Poruchy sociálního chování a percepce a obsahu myšlení byly u KZ vzácné (13 % a 6 %) a objevovaly se častěji u aMCI (24 % a 16 %) a AD (29 % a 30 %).

4.1.3. Rozdíly v MBI-C mezi diagnostickými skupinami

V analýze kovariance (ANCOVA) kontrolované pro věk a pohlaví se skupiny výrazně lišily v celkovém skóre MBI-C ($F(2,181) = 23,85; p < 0,001; \text{partial } \eta^2 = 0,21$), bez významného ovlivnění této variability věkem ($F(1,181) = 1,69; p = 0,20$) nebo pohlavím účastníků ($F(1,181) = 1,02; p = 0,31$). V souladu s naším očekáváním dosahovala skupina KZ průměrného nejnižšího MBI-C skóre, skupina AD nejvyššího skóre a skupina aMCI skórovala mezi těmito dvěma skupinami. V jednotlivých doménách jsme napříč diagnostickými skupinami našli statisticky významné rozdíly v poruchách motivace ($\chi^2(2) = 33,59, < 0,001$) nálady ($\chi^2(2) = 19,98, < 0,001$), kontroly impulzů ($\chi^2(2) = 32,14, p < 0,001$) a percepce a obsahu myšlení ($\chi^2(2) = 11,39, < 0,01$). KZ a aMCI se lišily v poruchách motivace ($U = 1912,5; p < 0,001$), nálady ($U = 2076, p = 0,001$) a kontroly impulzů ($U = 1946,5; p = 0,001$). U skupiny aMCI bylo oproti KZ naznačeno vyšší skóre i v poruchách percepce a obsahu myšlení ($p = 0,046$), po korekci pro vícenásobná srovnání ale tento rozdíl zanikl. Skupiny aMCI a AD se rovněž signifikantně lišily v poruchách motivace ($U = 1004,5; p = 0,019$), nálady ($U = 1030,5; p = 0,046$) a kontroly impulzů ($U = 677,5; p = 0,001$). Skupiny KZ a AD se signifikantně lišily v poruchách motivace ($U = 453; p < 0,001$), nálady ($U = 579; p < 0,001$), kontroly impulzů ($U = 308,5; p < 0,001$) a také percepce a obsahu myšlení ($U = 774,5; p = 0,001$). V doméně nevhodného sociálního chování jsme nenašli žádné významné rozdíly, což je důsledkem nízkého skóre ve všech skupinách. Celkové i doménové skóre v dotazníku MBI-C napříč diagnostickými skupinami jsou shrnuty v tab. 7. Výsledky pro celkové skóre MBI-C ilustruje obr. 4, pro skóre jednotlivých MBI-C domén obr. 5.



Obr. 4 MBI-C celkové skóre



Obr. 5 MBI-C relativní doménová skóre (v procentech z maximálního počtu bodů).

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Zkratky: KZ, kognitivně zdraví; aMCI, amnestická mírná kognitivní porucha; AD, demence při AN; MBI-C, dotazník mírné behaviorální poruchy

4.1.4. Korelace s dotazníky depresivní a úzkostné symptomatiky

Skóre v doméně poruch nálady pozitivně korelovalo se sebesposuzujícím dotazníkem depresivní symptomatiky GDS-15 ve skupině KZ ($Rho = 0,41$; $p = 0,001$), aMCI ($Rho = 0,41$; $p < 0,001$) i ve skupině AD ($Rho = 0,36$; $p = 0,047$). Pozitivní korelace tohoto MBI-C skóre s dotazníkem úzkosti BAI jsme rovněž pozorovali ve skupinách KZ ($Rho = 0,32$; $p = 0,007$), a aMCI ($Rho = 0,44$; $p < 0,001$), ale ne ve skupině AD ($Rho = 0,27$; $p = 0,17$).

Tab. 7. Rozdíly v MBI-C skórech mezi diagnostickými skupinami

MBI-C	KZ N = 69 M (SD) Rozsah	aMCI N = 87 M (SD) Rozsah	AD N = 32 M (SD) Rozsah	ANCOVA / K-W	Velikost efektu
Celkové skóre (0-102)	2,44 (0,49) 0 - 19	6,80 (0,87) 0 - 38	15,41 (2,67) 0 - 59	F (188) = 23,85; p < 0,001	parciální $\eta^2 =$ 0,21
Poruchy motivace (0-18)	0,43 (0,15) 0 - 8	1,90 (0,29) 0 - 13	4,16 (0,92) 0 - 18	χ^2 (2) = 33,59; p < 0,001	$r_1 = - 0,35^*$ $r_2 = - 0,22^*$ $r_3 = - 0,55^*$
Poruchy nálady (0-18)	0,80 (0,17) 0 - 7	2,04 (0,31) 0 - 16	3,91 (0,83) 0 - 16	χ^2 (2) = 19,98; p < 0,001	$r_1 = - 0,26^*$ $r_2 = - 0,19^*$ $r_3 = - 0,41^*$
Poruchy kontroly impulzů (0-36)	0,97 (0,27) 0 - 9	2,25 (0,33) 0 - 13	5,11 (1,05) 0 - 20	χ^2 (2) = 32,14; p < 0,001	$r_1 = - 0,27^*$ $r_2 = - 0,32^*$ $r_3 = - 0,56^*$
Nevhodné sociální chování (0-15)	0,19 (0,07) 0 - 3	0,43 (0,12) 0 - 8	0,94 (0,35) 0 - 9	χ^2 (2) = 5,03; p = 0,08	$r_1 = - 0, 01$ $r_2 = - 0,01$ $r_3 = - 0,02$
Poruchy percepce a obsahu myšlení (0-15)	0,07 (0,04) 0 - 2	0,21 (0,05) 0 - 2	1,17 (0,43) 0 - 9	χ^2 (2) = 11,39; p < 0,01	$r_1 = - 0,15$ $r_2 = - 0,18$ $r_3 = - 0,34^*$

Zkratky: KZ, kognitivně zdraví; aMCI, amnestická mírná kognitivní porucha; AD, demence; ANCOVA, analýza kovariance; K-W, Kruskal – Wallis test; M, průměr; SD, standardní odchylka; parciální η^2 , velikost efektu pouze příslušností ke skupině na variabilitu celkového skóre MBI-C, vyjádřena jako eta squared; r_1 , velikost efektu pro data KZ vs. aMCI; r_2 , velikost efektu pro data aMCI vs. AD; r_3 , velikost efektu pro data KZ vs. AD; *, velikost efektu při výsledku signifikantním na úrovni p upravené Holm-Bonferroniho korekcí.

4.2. Výsledky 2. studie

4.2.1. Demografické, neuropsychologické a MRI charakteristiky

Demografické, neuropsychologické a MRI charakteristiky účastníků jsou uvedeny v tab. 8. a skóre MBI-C v tab. 9. Většina blízkých osob, kteří vyplnili MBI-C, byli manželé/partneři účastníků (70 %) nebo jejich děti (22 %). Celkově mělo v dotazníku MBI-C alespoň 1 příznak (skóre ≥ 1) 70 % účastníků (54 % SCD a 78,5 % MCI). Nejčastější byly poruchy

nálady a poruchy kontroly impulzů, zatímco poruchy percepce a obsahu myšlení se vyskytovaly nejméně.

Tab. 8. Demografické, neuropsychologické a MRI charakteristiky účastníků

Charakteristiky	SCD n = 37 M ± SD	MCI n = 79 M ± SD	Celý soubor n = 116 M ± SD
Věk^a	66,37 ± 6,71	71,05 ± 8,41**	69,56 ± 8,18
ženy, n (%)^b	22 (59,5)	35 (44,3)	57 (49)
MMSE, skóre^a	29,30 ± 0,88	26,82 ± 2,51**	27,61 ± 2,42
Vzdělání^a	16,55 ± 3,21	14,82 ± 3,16**	15,38 ± 3,26
RAVLT 1-5, skóre^a	55,41 ± 7,44	35,05 ± 11,60**	41,78 ± 14,14
RAVLT po 30.min, skóre^a	12,03 ± 2,29	4,69 ± 3,73**	7,12 ± 4,79
LP oddáleně, skóre^a	15,46 ± 3,91	8,08 ± 5,52**	10,43 ± 6,12
WAIS-III opakování čísel, skóre^a	16,27 ± 3,23	13,67 ± 3,71**	14,50 ± 3,75
TMT A, čas (s)^a	36,35 ± 7,11	55,72 ± 29,53**	49,49 ± 26,23
TMT B, čas (s)^a	76,30 ± 21,25	166,64 ± 81,63**	137,58 ± 80,25
BNT-30, počet chyb po sémantické nápovědě^a	1,62 ± 1,79	5,00 ± 3,91**	3,92 ± 3,73
SVF zvířata, skóre^a	26,43 ± 5,46	18,25 ± 5,38**	20,86 ± 6,60
FVF, skóre^a	52,08 ± 11,79	36,68 ± 12,98**	41,59 ± 14,48
PST – barvy, čas (s)^a	28,33 ± 6,68	42,64 ± 18,17**	38,00 ± 16,78
ROCF kopie, skóre^a	31,24 ± 3,11	26,70 ± 5,87**	28,16 ± 5,55
ROCF reprodukce, skóre^a	19,35 ± 6,38	9,40 ± 6,17**	12,60 ± 7,77
ERC, mm^a	3,30 ± 0,43	2,91 ± 0,46**	3,03 ± 0,48
HIP, mm³^a	3935,83 ± 434,98	3381,10 ± 607,54**	3558,04 ± 614,01

ACC, mm^a	2,74 ± 0,18	2,73 ± 0,21	2,73 ± 0,20
PCC, mm^a	2,37 ± 0,11	2,33 ± 0,21	2,33 ± 0,18
OFC, mm^a	2,52 ± 0,12	2,40 ± 0,21**	2,44 ± 0,19
AMG, mm^{3 a}	1407,97 182,21	± 1281,90 232,91*	± 1322,12 ± 225,10

* rozdíl od SCD skupiny na úrovni p<0,05

** rozdíl od SCD skupiny na úrovni p<0,01

^a t-test; ^b chi-square

Zkratky: SCD, subjektivní kognitivní pokles (subjective cognitive decline); MCI, mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment); LP, Logická paměť - oddálené vybavení; RAVLT, paměťový test učení; TMT, Test cesty; BNT (30), Bostonský test pojmenování (30-položková verze); SVF, sémantická verbální fluence; FVF, fonemická verbální fluence; PST, Pražský Stroopův Test; ROCF, Rey-Osterriethova komplexní figura; ERC, entorinální kůra - tloušťka; HIP, objem hipokampu; ACC, přední cingulární kůra - tloušťka (anterior cingulate cortex); PCC, zadní cingulární kůra - tloušťka (posterior cingulate cortex); OFC, orbitofrontální kůra - tloušťka (orbitofrontal cortex); AMG, objem amygdaly; M, průměr; SD, standardní odchylka.

Tab. 9. MBI-C skór účastníků

MBI-C, skór (rozsah):^a	SCD n = 37 M ± SD	MCI n = 79 M ± SD	Celý soubor n = 116 M ± SD
Celkem (0-102)	2,65 ± 4,27 (0-18)	5,38 ± 5,66 (0-27)**	4,51 ± 5,39 (0-27)
Poruchy motivace (0-18)	0,46 ± 1,12 (0-5)	1,48 ± 2,01 (0-8)**	1,16 ± 1,83 (0-8)
Poruchy nálady (0-18)	0,97 ± 1,57 (0-7)	1,75 ± 2,14 (0-9)*	1,50 ± 2,00 (0-9)
Poruchy kontroly impulzů (0-36)	1,00 ± 2,15 (0-9)	1,77 ± 2,28 (0-9)*	1,53 ± 2,26 (0-9)
Nevhodné sociální chování (0-15)	0,19 ± 0,52 (0-2)	0,25 ± 0,59 (0-3)	0,23 ± 0,57 (0-3)
Poruchy percepce a obsahu myšlení (0-15)	0,03 ± 0,16 (0-1)	0,11 ± 0,39 (0-2)	0,09 ± 0,34 (0-2)

* rozdíl od SCD skupiny na úrovni p<0,05

** rozdíl od SCD skupiny na úrovni p<0,01

^a Mann-Whitney U test

Zkratky: SCD, subjektivní kognitivní pokles (subjective cognitive decline); MCI, mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment); MBI-C, dotazník mírné behaviorální poruchy (mild behavioral impairment checklist); M, průměr; SD, standardní odchylka.

4.2.2. Asociace MBI-C s objemem a tloušťkou mozkových struktur

V celém souboru bylo celkové skóre MBI-C asociováno s tloušťkou ERC při kontrole pro věk, pohlaví a vzdělání. V rámci MBI-C domén jsme pozorovali asociace skóre poruch kontroly impulzů s tloušťkou ERC a objemem hipokampů. Asociace s tloušťkou ERC zůstala signifikantní i po dodatečné kontrole pro globální kognici (MMSE). Skóre poruch motivace bylo asociováno s objemem hipokampů, avšak tato asociace již nebyla signifikantní po dodatečné kontrole pro MMSE.

Kromě toho bylo celkové skóre MBI-C asociováno s objemem hipokampů a tloušťkou OFC. Skóry poruch kontroly impulzů a motivace byly asociovány s tloušťkou OFC. Po korekci pro vícenásobná srovnání ale nezůstala žádná z těchto asociací signifikantní. Jiné asociace jsme nepozorovali. Výsledky jsou uvedeny v tab. 10.

V návaznosti na naše zjištění asociací MBI-C skóre především se strukturami MTL jsme se rozhodli prozkoumat také vztah MBI-C s amygdalou, klíčovou strukturou podílející se na emoční regulaci a reakci na emočně významné podněty (zejména ohrožující). Objem amygdaly však nebyl asociován s žádným ze skóre MBI-C (viz doplňující materiál k plné verzi studie).

Tab. 10. Asociace objemu a tloušťky mozkových struktur s celkovým a doménovými MBI-C skóry

MBI-C	Spearmanovo rs, p hodnota kontrolováno pro věk, pohlaví a vzdělání						Spearmanovo rs, p hodnota Kontrolováno pro věk, pohlaví, vzdělání a MMSE					
	Celk.	MOT	NAL	IMP	SOC	POM	Celk.	MOT	NAL	IMP	SOC	POM
ERC†	-0.284, 0.002*	-0.138, 0.146	-0.154, 0.103	-0.368, <0.001 *	-0.130, 0.169	-0.125, 0.187	-0.238, 0.012	-0.087, 0.361	-0.110, 0.248	-0.337, <0.001 *	-0.137, 0.151	-0.132, 0.165
HIP††	-0.225, 0.016	-0.248, 0.008*	-0.060, 0.527	-0.240, 0.011*	-0.182, 0.053	0.031, 0.744	-0.168, 0.077	-0.199, 0.035	-0.002, 0.985	-0.196, 0.038	-0.195, 0.040	0.033, 0.731
ACC†	-0.018, 0.851	0.065, 0.497	-0.011, 0.907	-0.051, 0.589	-0.171, 0.070	-0.123, 0.196	-0.023, 0.813	0.062, 0.518	-0.015, 0.877	-0.056, 0.560	-0.171, 0.071	-0.123, 0.198
PCC†	-0.058, 0.544	-0.013, 0.889	-0.014, 0.887	-0.150, 0.113	-0.078, 0.409	-0.122, 0.197	-0.051, 0.590	-0.007, 0.942	-0.008, 0.935	-0.146, 0.125	-0.078, 0.411	-0.122, 0.199
OFC†	-0.214, 0.023	-0.201, 0.033	-0.127, 0.182	-0.206, 0.028	-0.125, 0.186	-0.099, 0.295	-0.197, 0.038	-0.185, 0.051	-0.110, 0.247	-0.191, 0.043	-0.126, 0.186	-0.100, 0.294

†kortikální tloušťka (průměr mezi pravou a levou hemisférou)

††objem (průměr mezi pravou a levou hemisférou) adjustován pro celkový intrakraniální objem (proporční metoda)

*signifikantní po Holm-Bonferroniho korekci pro vícenásobná srovnání;

Zkratky: MBI-C, dotazník mírné behaviorální poruchy (mild behavioral impairment checklist); ERC, entorinální kůra; HIP, objem hipokampu; ACC, přední cingulární kůra (anterior cingulate cortex); PCC,

zadní cingulární kůra (posterior cingulate cortex); OFC, orbitofrontální kůra (orbitofrontal cortex); Celk., celkový skór; MOT, poruchy motivace; NAL, poruchy nálady; IMP, poruchy kontroly impulzů; SOC, nevhodné sociální chování; POM, poruchy percepce a obsahu myšlení.

4.3. Výsledky 3. studie

4.3.1. Demografické a neuropsychologické charakteristiky

Celkem jsme zařadili 270 pacientů s aMCI, ze kterých 144 (53 %) konvertovalo během doby sledování do demence. Většina pacientů rozvinula demenci při AN nebo smíšenou (AN + vaskulární) demenci (72 % a 17 %). Průměrná doba sledování byla pro celou skupinu 2,80 let (SD = 2,02; rozsah 0,23-13,85) a medián 2,19 let. Průměrný počet let do konverze byl 2,44 roku (SD = 1,65 roku, rozsah 0,23-10,41) a medián 2,12 let. Průměrná doba sledování pacientů, kteří nekonvertovali, byla 3,20 let (SD = 2,32, rozsah 0,99-13,85) a medián 2,45 let. Kaplan-Meierova křivka analyzující dobu do konverze je uvedena na obr. 6. Základní demografické charakteristiky skupiny a srovnání osob, které konvertovaly (dále „konvertorů“) a osob, které nekonvertovaly do demence (dále „nekonvertorů“) jsou uvedeny v tab. 11. Poměry rizik (sg. hazard ratio, HR) spojené s různými testovými skóry, jsou uvedeny v tab. 12.

Tab. 11. Demografické a neuropsychologické charakteristiky účastníků

	Vstupní vyšetření	Sledování v čase	
	aMCI (n = 270)	Nekonvertori (n = 126)	Konvertori (n = 144)
Demografie	M ± SD	M ± SD	M ± SD
Doba sledování (roky)	2,80 ± 2,02	3,20 ± 2,32	2,44 ± 1,65*
Pohlaví (muž/žena)	124/146	66/60	58/86
Věk	71,71 ± 8,45	69,15 ± 8,36	73,97 ± 7,89*
Vzdělání	14,53 ± 3,39	15,12 ± 3,60	14,01 ± 3,12*
GDS-15	4,12 ± 3,25	4,52 ± 3,34	3,76 ± 3,13
^ApoE4 nositelé (≥ 1 alela)	45% (95)	35% (33)	53% (62)*
^ApoE4/E4 nositelé (2 alely)	6% (13)	4% (4)	8% (9)
Klasifikace demence			% (n)
AD	-	-	72% (104)
Bv-FTD	-	-	4% (6)
DLB	-	-	5% (7)
Smíšená demence	-	-	17% (25)
VaD (bez AN)	-	-	1% (2)

Výkony v kognitivních testech	M ± SD	M ± SD	M ± SD
MMSE	26,30 ± 2,68	27,49 ± 1,94	25,24 ± 2,80*
RAVLT 1	3,88 ± 1,48	4,37 ± 1,44	3,42 ± 1,36*
RAVLT 5	7,88 ± 2,44	8,91 ± 2,30	6,87 ± 2,14*
RAVLT 1-5	31,34 ± 8,46	35,22 ± 7,61	27,55 ± 7,49*
RAVLT 30	3,43 ± 3,03	4,92 ± 2,81	1,95 ± 2,48*
ECR volné vybavení	4,58 ± 3,00	6,13 ± 2,79	3,54 ± 2,68*
ECR celkem	13,23 ± 3,24	14,50 ± 2,09	12,38 ± 3,58*
ROCF reprodukce	7,82 ± 6,16	10,58 ± 6,09	5,27 ± 5,06*
ROCF kopie	27,07 ± 6,33	27,92 ± 5,42	26,29 ± 6,99*
LP okamžitě	9,36 ± 4,25	11,27 ± 4,04	7,35 ± 3,49*
LP oddáleně	5,74 ± 5,08	8,27 ± 4,93	3,08 ± 3,69*
TMT A	59,94 ± 27,83	57,56 ± 27,93	62,30 ± 27,67
TMT B	173,97 ± 80,76	145,91 ± 71,02	202,28 ± 80,38*
WAIS-III OČ popředu	8,44 ± 2,13	8,59 ± 2,38	8,32 ± 1,89
WAIS-III OČ pozpátku	5,30 ± 1,94	5,60 ± 2,08	5,03 ± 1,76*
Symbols – kódování	30,29 ± 10,42	33,62 ± 11,23	26,98 ± 8,38*
BNT	53,31 ± 6,49	53,98 ± 5,52	52,72 ± 7,21
FVF	33,82 ± 11,73	34,36 ± 11,88	33,35 ± 11,63
SVF zvířata	16,83 ± 5,47	19,00 ± 5,37	14,37 ± 4,47*
SVF zelenina	8,91 ± 2,84	9,61 ± 2,98	8,12 ± 2,47*

*Pozn. * označuje statisticky významný rozdíl mezi nekonvertory a konvertory. Pacienti, kteří byli sledováni po dobu méně než 360 dnů a během této doby nekonvertovali, byly z analýz vyloučeni (n = 12). ‘^’ Velikost vzorku pro apolipoprotein E (APOE) byla 213.*

Zkratky: GDS-15, Geriatrická škála deprese – 15-položková verze; AN, Alzheimerova nemoc; Bv-FTD, behaviorální varianta frontotemporální demence; DLB, demence s Lewyho tělísky; VaD, vaskulární demence; MMSE, Mini-Mental State Exam celkový skóre; RAVLT, paměťový test učení; RAVLT 1, výbavnost při 1. pokusu; RAVLT 5, výbavnost při 5. pokusu; RAVLT 1-5, součet pokusů 1-5; RAVLT 30, výbavnost po 30 minutách; ECR, Enhanced cued recall (Subtest ze Sedmiminutového screeningového testu); ROCF, Rey-Osterriethova komplexní figura; LP, Logická paměť; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize); OČ, opakování čísel; TMT, Test cesty; BNT (30), Bostonský test pojmenování (60-položková verze); SVF, sémantická verbální fluence; FVF, fonemická verbální fluence.

Tab. 12. Coxovy modely proporcionálních rizik v predikci konverze z amnestické mírné kognitivní poruchy do demence bez ohledu na etiologii pro jednotlivé neuropsychologické skóre

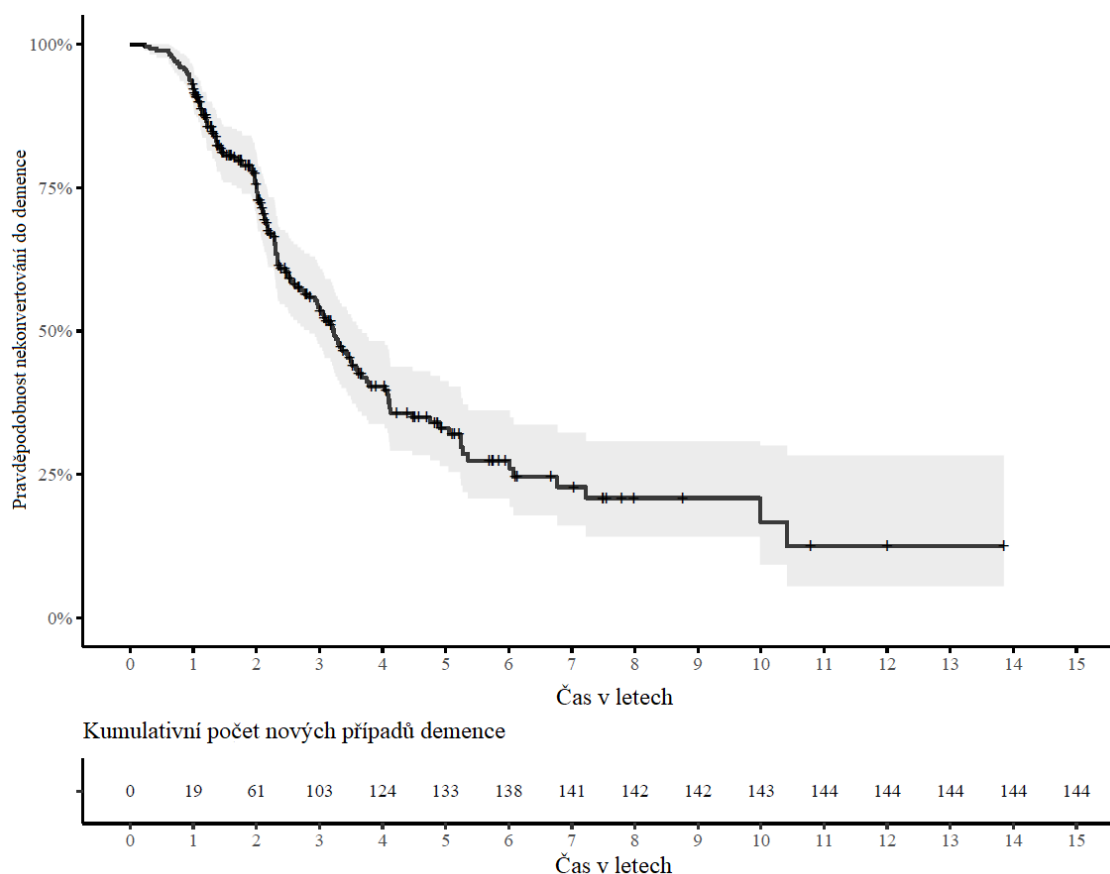
	Adjustované HR (věk, pohlaví, vzdělání)	<i>p</i>	AUC (DeLong 95% CI, horní hranice; spodní hranice)	Adjustované HR + MMSE (věk, pohlaví, vzdělání, MMSE)	<i>P</i>
Neuropsychologické testy					
MMSE*	1,82 (1,54; 2,14)	<0,001	0,798 (0,745; 0,852)	-	-
RAVLT 1	1,58 (1,30; 1,92)	<0,001	0,764 (0,704; 0,823)	1,42 (1,15; 1,75)	0,001
RAVLT 5	1,60 (1,32; 1,93)	<0,001	0,793 (0,736; 0,849)	1,36 (1,11; 1,66)	0,003
RAVLT 1-5	1,73 (1,43; 2,09)	<0,001	0,803 (0,749; 0,858)^	1,46 (1,19; 1,80)	<0,001
RAVLT 30	2,25 (1,75; 2,90)	<0,001	0,826 (0,772; 0,879)^	1,93 (1,48; 2,52)	<0,001
ECR-volné vyb,	1,78 (1,43; 2,21)	<0,001	0,794 (0,731; 0,856)	1,46 (1,16; 1,84)	0,001
ECR-celkem	1,44 (1,23; 1,69)	<0,001	0,761 (0,695; 0,828)	1,26 (1,06; 1,50)	0,009
ROCF reprodukce	2,10 (1,62; 2,72)	<0,001	0,801 (0,745; 0,858)^	1,76 (1,34; 2,32)	<0,001
ROCF kopie	1,36 (1,14; 1,62)	<0,001	0,727 (0,664; 0,791)	1,13 (0,94; 1,37)	0,19
LP okamžitě*	1,68 (1,35; 2,08)	<0,001	0,819 (0,762; 0,876)^	1,35 (1,06; 1,72)	0,01
LP oddáleně*	2,43 (1,83; 3,22)	<0,001	0,839 (0,786; 0,892)^	2,05 (1,51; 2,78)	<0,001
TMT A*	1,19 (0,98; 1,44)	0,08	0,722 (0,649; 0,795)	1,08 (0,87; 1,33)	0,48
TMT B*	1,70 (1,39; 2,07)	<0,001	0,744 (0,679; 0,808)	1,32 (1,04; 1,67)	0,02
WAIS-III OČ popředu*	1,12 (0,93; 1,35)	0,22	0,709 (0,647; 0,772)	1,04 (0,86; 1,26)	0,69
WAIS-III OČ pozpátku*	1,16 (0,95; 1,42)	0,15	0,713 (0,651; 0,775)	0,90 (0,73; 1,12)	0,35
Symboly - kódování*	1,51 (1,24; 1,84)	<0,001	0,754 (0,692; 0,817)	1,30 (1,05; 1,62)	0,02
BNT*	1,33 (1,10; 1,63)	0,004	0,728 (0,661; 0,796)	1,23 (0,99; 1,51)	0,06
PVF	1,35 (1,09; 1,67)	0,007	0,730 (0,662; 0,798)	1,21 (0,97; 1,51)	0,08

SVF zvířata*	1,68 (1,29; 2,20)	<0,001	0,811 (0,745; 0,877)^	1,40 (1,06; 1,85)	0,02
SVF zelenina*	1,78 (1,34; 2,38)	<0,001	0,780 (0,709; 0,851)	1,49 (1,11; 2,00)	0,008

Pozn. ‘*’ označuje, že tento test je součástí baterie Uniform Data Set (UDS). ‘^’ označuje, že tento test má plochu pod křivkou (AUC) nad 0.80, což naznačuje velmi dobrou diskriminační schopnost. AUC byla získána z vícenásobné logistické regrese s každým kognitivním testem jako hlavním prediktorem a věkem, pohlavím a vzděláním jako kovariáty.

Pro poměry rizik (HR) jsou v závorkách uvedeny 95% intervaly spolehlivosti (CI).

Zkratky: HR, poměr rizik; MMSE, Mini-Mental State Exam celkový skóre; RAVLT, paměťový test učení; RAVLT 1, výbavnost při 1. pokusu; RAVLT 5, výbavnost při 5. pokusu; RAVLT 1-5, součet pokusů 1-5; RAVLT 30, výbavnost po 30 minutách; ECR, Enhanced cued recall (Subtest ze Sedmiminutového screeningového testu); ROCF, Rey-Osterriethova komplexní figura; LP, Logická paměť; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision (Wechslerova škála inteligence pro dospělé, třetí revize); OČ, opakování čísel; TMT, Test cesty; BNT (30), Bostonský test pojmenování (60–položková verze); SVF, sémantická verbální fluence; FVF, fonemická verbální fluence.



Obr. 6 Kaplan-Meierova křivka analyzující konverzi do demence

4.3.2. Kognitivní testy predikující konverzi do demence

Při vstupním vyšetření byli konvertori starší, měli nižší vzdělání a lišili se ve většině neuropsychologických testů, ale ne v míře depresivních symptomů dle GDS-15. V Coxových modelech proporcionálního rizika kontrolovaných pro věk, pohlaví a vzdělání riziko konverze nejlépe predikovalo oddálené vybavení ve třech paměťových testech (LP, RAVLT 30 a ROCF reprodukce), následovaným MMSE, okamžitým vybavením z paměti, a testy dalších kognitivních domén. Mezi paměťovými testy odrážel relativně největší efekt HR pro oddálené vybavení LP (HR = 2,43) a oddálené vybavení RAVLT (HR = 2,25) a ROCF reprodukce (HR = 2,10). U všech uvedených to znamenalo více než dvakrát vyšší riziko konverze do demence při poklesu skóre v daném testu o jednu standardní odchylku. Okamžité vybavení v paměťových testech (RAVLT 1-5, LM) a volné vybavení v testu ECR měly HR v rozmezí 1,68-1,78, podobně jako testy SVF - zvířata a zelenina (HR = 1,68 a 1,78) a TMT B (HR = 1,70). HR pro skóry v opakování čísel a TMT A nedosáhly statistické významnosti. Výsledky jsou shrnuty v tab. 12.

Šest neuropsychologických testů mělo velmi dobrou diskriminační schopnost dle plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) ($\geq 0,80$). Byly to testy: oddálené vybavení LP (AUC= 0,839), RAVLT 30 (AUC= 0,826), okamžité vybavení LP (AUC= 0,819), SVF - zvířata (AUC= 0,811), RAVLT 1-5 (AUC= 0,803) a ROCF - reprodukce (AUC= 0,801). Dobrou až velmi dobrou diskriminační schopnost vykazaly také testy MMSE (AUC= 0,798), volné vybavení ECR (AUC= 0,794) a RAVLT 5 (AUC= 0,793).

4.3.3. Kontrola pro globální kognici a paměťové výkony

V dalších analýzách jsme zkoumali, jak významnou informaci o konverzi přináší jednotlivé testy nad rámec globální kognice (po kontrole pro MMSE) a zda některý z nepaměťových testů s sebou nese aditivní informaci o riziku konverze nad rámec globální kognice a paměti (při kontrole pro MMSE a logickou paměť). Po kontrole pro MMSE již nebyly ROCF - kopie, BNT a fonemická verbální fluence (FVF) statisticky významnými prediktory konverze do demence (tab. 12). Kontrola pro MMSE mírně snížila HR všech paměťových testů, ačkoli oddálené vybavení LP, RAVLT 30 a ROCF-reprodukce zůstaly s konverzí asociovány nejsilněji. Mezi nepaměťovými testy, které byly statisticky významné i po kontrole pro MMSE (TMT B, Symboly - kódování a SVF zvířata a zelenina) zůstaly pouze SVF zelenina (HR = 1,49) a Symboly - kódování (HR = 1,38) významnými prediktory konverze i po kontrole pro oddálené vybavení LP (tab. 13).

Tab. 13. Vliv nepaměťových testů na konverzi po kontrole pro výkon v testu paměti

Adjustované HR pro věk, pohlaví, vzdělání + MMSE + výkon v testu paměti (LP oddáleně)		
Neuropsychologické testy	HR (95% CI, horní hranice; spodní hranice)	<i>p</i>
TMT B*	1,23 (0,90; 1,68)	0,19
Symboly - kódování*	1,38 (1,05; 1,81)	0,02
SVF zvířata*	1,36 (1,00; 1,86)	0,05
SVF zelenina*	1,49 (1,10; 2,02)	0,01

Pozn. Pro poměry rizik (HR) jsou v závorkách uvedeny 95% intervaly spolehlivosti (CI). ‘*’ označuje, že tento test je součástí baterie Uniform Data Set (UDS).

Zkratky: HR, poměr rizik; LP, Logická paměť; MMSE, Mini-Mental State Exam celkový skóre; TMT, Test cesty; SVF, sémantická verbální fluence.

5. Diskuze

V souladu s cíli této disertační práce jsem za pomoci nově vyvinutého dotazníku MBI-C, určeného k měření přítomnosti a závažnosti nově vzniklých a přetrvávajících změn v náladě, chování a osobnosti, tzv. neuropsychiatrických symptomů, ozřejmila jejich prevalenci a prozkoumala jejich strukturální koreláty u klinické skupiny osob v časných stádiích neurodegenerativních onemocnění. Dále byla prozkoumána prediktivní hodnota paměťového testu postaveného na paradigmatu kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky pro rozvoj syndromu demence ve srovnání s ostatními široce užívanými paměťovými testy a testy jiných kognitivních domén. Výsledky jednotlivých studií budu nyní postupně diskutovat.

5.1. Diskuze k 1. cíli

Představila jsem diagnostická kritéria pro syndrom MBI a zmapovala jsem neuropsychiatrické příznaky napříč kognitivním spektrem za pomoci námi přeložené a adaptované české verze dotazníku MBI-C, vytvořeného k zachycení NPS v predementních stádiích neurodegenerativních onemocnění. Výsledky ukazují, že závažnost NPS se zvyšuje s rostoucím kognitivním deficitem. V predementních stádiích jsou časté, i když jejich závažnost je nízká, a jsou dobře zachytitelné pomocí dotazníku MBI-C. Rozdíly mezi kognitivně zdravými osobami a osobami s MCI byli patrné nejenom v doméně poruch motivace a nálady, ale i v doméně kontroly impulzů.

Námi zjištěná přítomnost a závažnost neuropsychiatrických příznaků hodnocena MBI-C u aMCI konzistentní s minulými zjištěními (Mallo et al., 2018a). Potvrzuje je i pozdější studie u klinické populace napříč kognitivním spektrem, i když v této studii byla prevalence NPS celkově vyšší (Hu et al., 2022). MCI v této studii však nebyla specifikována z hlediska podtypu (na rozdíl od pouze amnestické MCI v naší studii byli zahrnuti i pacienti s neamnestickou MCI), což mohlo celkovou prevalenci ovlivnit.

Ve skupině KZ jsme pozorovali velký rozsah MBI-C celkového skóru, což lze vysvětlit heterogenitou skupiny vyplývající ze sloučení zdravých dobrovolníků a osob s SCD. I když u SCD není přítomný objektivní kognitivní deficit, oproti kognitivně zdravým osobám bez stížností mívají příznaky úzkosti a deprese častěji (Markova et al., 2019; Perrotin et al., 2017).

Celkové skóre v dotazníku zvyšovalo s prohlubujícím se kognitivním deficitem, což je konzistentní se zjištěním klinické (F. Sheikh et al., 2018) i populační studie (Mortby et al.,

2018), používající Neuropsychiatrický inventář (NPI) jako zlatý standard měření NPS, ale i s pozdější studií klinické populace používající MBI-C napříč kognitivním spektrem (Hu et al., 2022). Zde je namístě doplnit, že i když je MBI-C určen pro predementní stádia, zahrnutím pacientů s lehkou demencí jsme prokázali jeho schopnost diferencovat v závažnosti příznaků napříč všemi klinickými skupinami (nediagnostikujeme však u nich syndrom MBI, u kterého je demence vylučujícím kritériem).

Pacienti s aMCI měli oproti KZ vyšší skóre v oblastech poruch motivace, nálady a kontroly impulzů, obdobně, jako se ukázalo při použití NPI v běžné i klinické populaci (Mortby et al., 2018; F. Sheikh et al., 2018). Doména kontroly impulzů je však poměrně heterogenní doménou a napříč studii je zkoumána nejednotně. V naší studii byla u aMCI nejčastěji přítomna podrážděnost (33%), netrpělivost (31%), tvrdohlavost/rigidita myšlení (32 %) a hádavost (26 %), v pozdější studii tyto příznaky spolu korelovaly a tvořili unikátní faktor označen jako agitovanost (Creese et al., 2020). Agitovanost je mezi často zmiňovanými NPS u časných stádií neurodegenerací (i když s variabilní prevalencí dle typu populace) a zvyšuje riziko progresu z MCI do demence (D. R. Bateman et al., 2020). U KZ se také vyskytovaly symptomy podrážděnosti a netrpělivosti, oproti aMCI však ve výrazně menším zastoupení (13% a 17%).

V doménách nevhodného sociálního chování a poruchách percepce a obsahu myšlení se skóre mezi KZ a aMCI nelišilo, což podporují i pozdější zjištění (Hu et al., 2022). Poruchy sociálního chování jsou časným příznakem zejména frontotemporální demence (Desmarais et al., 2018; Rascovsky et al., 2011), která byla v naší studii vylučujícím kritériem. U časných stádií AN jsou tyto příznaky vzácné. Časně přítomné bludy a halucinace bývají častěji spojovány s prodromálními stádii onemocnění s Lewyho tělísky (Fischer & Agüera-Ortiz, 2018). U AN se obvykle vyskytují zejména v pozdějších stádiích demence, přičemž bludy často předcházejí halucinace (Fischer & Agüera-Ortiz, 2018; Gallagher et al., 2017). Poruchy percepce a obsahu myšlení byly u naší skupiny AD častější než u KZ, a to zejména v položkách popisujících bludy, mezi skupinami aMCI a AD jsme naopak rozdílů nezaznamenali. Jedním z vysvětlení může být zahrnutí pouze pacientů ve stádiu lehké demence do naší studie, pacienti ve stádiu středně těžké a těžké demence zařazeni nebyli. Je nicméně nutno dodat, že přítomnost jakéhokoliv psychotického příznaku je u jednotlivců bez syndromu demence klinicky významná, a ukazuje se, že i navzdory nízké prevalenci a závažnosti byly obzvláště bludy u MCI v jedné klinické studii ze všech NPS nejsilnějším prediktorem rozvoje demence (Dietlin et al., 2019). Důležitost zkoumání psychotických příznaků u predementní populace je postupně rozeznávána i díky nedávné

revizi kritérií pro psychotický syndrom u kognitivních poruch a specificky AN (J. Cummings et al., 2020; Fischer et al., 2020).

Doména poruch nálady v MBI-C středně silně korelovala se sebeuposuzujícími škálami depresivní (GDS-15) a úzkostné symptomatiky (BAI) u KZ a aMCI, což podporuje souběžnou validitu u této MBI-C domény.

5.2. Diskuze k 2. cíli

V rámci 2. cíle jsme s použitím dotazníku MBI-C prozkoumali strukturální koreláty NPS v dobře definované skupině osob s SCD a MCI. Zaměřili jsme se na prozkoumání vztahu mezi tloušťkou či objemem 5 a priori vybraných struktur mozku a závažností MBI příznaků. Zjistili jsme, že celkový MBI-C skóre a specificky pak doménové skóre poruch motivace a kontroly impulzů byly asociovány s nižší tloušťkou ERC a nižším objemem hipokampu, tedy dvou struktur MTL časně zasažených u typické AN.

Oblasti MTL (které bývají typicky postiženy na počátku AN) jsou tradičně spojovány zejména s epizodickou pamětí a prostorovou navigací (Braak et al., 2006; Laczó et al., 2017; Squire et al., 2004). Zdá se však, že jejich přední části patří do odlišného funkčního subsystému (Ranganath & Ritchey, 2012), který se podílí na regulaci motivačního a emočního chování (Fanselow & Dong, 2010). Narušení této integrity se proto může manifestovat jako NPS. V souladu s touto hypotézou se například ukázalo, že depresivní symptomy u kognitivně zdravých starších osob byly spojené s akumulací tau patologie v ERC a dolním temporálním laloku (Gatchel, Donovan, Locascio, Schultz, et al., 2017) a nižším objemem hipokampů (Donovan et al., 2015). Hipokampus byl jednou ze struktur spojenými s apatií u nedementních starších osob (Johansson et al., 2020) a s agitovaností u MCI a demencí při AN (Trzepacz et al., 2013). Naše zjištění tedy podporují hypotézu, že MBI je manifestací neurodegenerace (Ismail et al., 2016), a u některých může reprezentovat predementní stádium AN. To podporují i studie spojující vyšší MBI-C skóre s kortikální a striatální akumulací beta amyloidu u kognitivně zdravých osob (Lussier et al., 2020) a akumulací tau proteinu dle tau PET ve strukturách MTL u preklinické AN (Johansson et al., 2021).

S atrofií MTL byla nejsilněji asociovaná doména poruch kontroly impulzů, a to i po kontrole pro globální kognici. V jiných studiích byly poruchy kontroly impulzů asociovány s ukládáním tau v ERC a hipokampu u preklinické AN (Johansson et al., 2021), či s nižší integritou bílé hmoty (fornixu) a menší tloušťkou parahipokampálního gyru u smíšené skupiny KZ, MCI a demence při AN (Gill et al., 2021). Poruchy kontroly impulzů je

heterogenní doména zahrnující agitovanost, disinhibici nebo poruchy stravovacích návyků (Ismail et al., 2016; Saari et al., 2021). V naší studii byly nejčastěji udávané symptomy rozrušenost, hádavost, netrpělivost a rigidita (položky 1, 2, 5 a 7), které byly nejčastějšími také v podobné skupině (Saari et al., 2021) a byly dříve souhrnně označeny jako "agitovanost" (Creese et al., 2020). Tato kombinace příznaků tedy může být projevem neurodegenerativních změn v MTL. Z funkčního hlediska může být jedním z možných vysvětlení zhoršení inhibice emočních reakcí ve stresujících mezilidských situacích, která se ukázala být spojená s atrofií temporálních struktur u AN (včetně hipokampu), tudíž tyto osoby se v nepříjemných sociálních situacích mohou rychleji dostat do stresu (Sturm et al., 2013). Impulzivní chování se u nich může projevovat specificky v sociálním prostředí, spíše než jako generalizovaná impulzivita nebo kompulzivní chování, jak popisuje i nedávná studie (Saari et al., 2021).

Nižší objem hipokampů byl v naší studii rovněž asociován s apatií (doména poruch motivace), i když v menší míře. Apatie je konzistentně uváděna jako jeden z nejčastějších příznaků u nedementních starších osob a byla spojená s přítomností beta amyloidu i atrofií subkortikálních struktur (včetně hipokampu) u skupiny nedementních starších osob (Johansson et al., 2020; Sherman et al., 2018).

Další strukturou MTL je amygdala, klíčovou struktura, která reguluje emoční chování (zejména strachovou odpověď). Zdá se, že při časně AN je atrofie amygdaly srovnatelná s atrofií hipokampu (Poulin et al., 2011). Proto jsme v následné explorační analýze zjišťovali, zda existuje souvislost mezi skóre MBI-C a objemem amygdaly. Žádné ze skóre však nebylo asociováno s objemem amygdaly, což je v souladu s předchozí studií (Poulin et al., 2011) a naznačuje, že MBI příznaky jsou ze zkoumaných struktur MTL specifické pro ERC a hipokampální atrofii. Hypoteticky, právě při relativně zachované amygdale v kontextu kognitivního deficitu mohou mít pacienti s AN zesílené a méně diferencované emoční reakce, které mohou blízcí interpretovat jako úzkost a iritabilitu (Poulin et al., 2011).

Zajímavé bylo, že se nezjistila žádná souvislost mezi atrofií vybraných struktur mozku a příznaky deprese a úzkosti (doména poruch nálady), ačkoli tyto příznaky patřily v našem souboru k nejčastějším, jsou obecně jedny z nejčastěji uváděných u starších nedementních osob (Ismail et al., 2018) a v dřívějších studiích byly spojeny se zvýšeným rizikem progresu do demence při AN (Gallagher et al., 2018; Gatchel et al., 2019; Pietrzak et al., 2015). I další studie zjistila, že riziko progresu z MCI do demence zvyšuje právě iritabilita a apatie, ale ne anxiety či deprese (Roberto et al., 2021). To může mít několik vysvětlení.

Zaprvé, depresivní a úzkostné symptomy nemusí být asociovány s neurodegenerativními změnami v námi zahrnutých oblastech. Místo toho mohou být způsobeny jinými patologickými změnami, např. monoaminergní dysregulací (Šimić et al., 2017) či komorbidní patologií bílé hmoty (Puzo et al., 2019). Kromě toho existuje značný překryv mezi symptomy deprese a apatie, a mohou se často vyskytovat současně (Mortby et al., 2012). Ve studii u kognitivně zdravých starších dospělých využívající separátní shluky symptomů odvozených z GDS, byla pouze apatie/anhedonie, ale nikoli úzkost/koncentrace, spojena se sníženým objemem hipokampů a hypometabolismem v oblastech typických pro AN (Donovan et al., 2015). Jiná longitudinální studie uvádí, že anhedonie, ale nikoli dysforie, je rizikovým faktorem pro progresi do demence (Lee et al., 2019). V MBI-C jsou tyto příznaky součástí domény poruch motivace, dalším možným důvodem těchto rozdílů tedy může být použití různých NPS dotazníků. Celkově tedy předchází zjištění spolu s našimi nemusí být protichůdná, ale spíše popisují široké spektrum příznaků, které se objevují na počátku AN.

Nezjistili jsme žádné souvislosti mezi tloušťkou PCC a skóre MBI-C, ačkoli PCC se zdá být relevantní strukturou spojenou s NPS v časně AN. Hypometabolismus v PCC byl spojen s vyšší apatií v průřezové i longitudinální analýze napříč klinickým spektrem AN (Gatchel, Donovan, Locascio, Becker, et al., 2017). Osoby s preklinickou AN s vyšší NPS měli metabolickou dysfunkci v PCC na počátku sledování a po 2 letech (Ng et al., 2017). Diskrepanci mezi zjištěními metabolických studií a absencí vztahu v naší studii lze vysvětlit tím, že u AN metabolické změny v této oblasti předcházejí atrofii (Rodriguez-Oroz et al., 2015).

Nezaznamenali jsme žádné asociace mezi tloušťkou ACC nebo OFC a skóre MBI-C, což kontrastuje s předchozími výzkumy, které při NPS identifikovaly konzistentní abnormality především v ACC a frontálních oblastech (Boublay et al., 2016; Rosenberg et al., 2015). Naše studie však zahrnovala osoby bez syndromu demence (např. průměrný MMSE ve skupině MCI byl $26,82 \pm 2,51$) na rozdíl od předchozích výzkumů zaměřených převážně na osoby s demencí při AN. Navíc, tloušťka ACC a OFC se mezi našimi skupinami SCD a MCI významně nelišila. Podobně i předchozí studie zkoumající strukturální koreláty apatie u kognitivně zdravých osob a MCI rovněž nezaznamenaly žádné (Guercio et al., 2015) nebo slabší (Johansson et al., 2020) asociace s atrofií ACC nebo frontálních oblastí ve srovnání s temporálními oblastmi a dospěly k závěru, že tyto asociace mohou být patrné až v pozdějších stádiích AN. Naše zjištění jsou v souladu s touto hypotézou. Kromě toho mohou nekonzistentní nálezy odrážet i různé kohorty sledovaných pacientů. U

nedementních starších osob referovaných pro progresivní behaviorální symptomy byla MBI spojena s izolovanou frontální atrofií a vyšším rizikem progresu do behaviorální varianty frontotemporální demence v průběhu 4 let (Orso et al., 2020). Kognitivní stížnosti byly v této studii vylučujícím kritériem, na rozdíl od naší studie, v níž představovaly hlavní důvod pro vyhledání lékaře. MBI tak mohla být spojena s atrofií odlišných struktur nejspíše pro odlišnou základní patologii. Zjistili jsme však několik asociací s OFC, které vymizely po korekci na vícenásobná srovnání. V kontextu silného propojení OFC s hipokampem a dalšími strukturami MTL a důležitosti jejich interakce pro výběr vhodných behaviorálních reakcí na základě měnících se sociálních signálů (Catenoix et al., 2005; Ranganath & Ritchey, 2012; Ross et al., 2013), mohou příznaky v MBI-C také odrážet narušenou interakci MTL-OFC.

5.3. Diskuze k 3. cíli

Ve studii zaměřené na analýzu prediktivní hodnoty specifických paměťových a nepaměťových testů pro rozvoj syndromu demence u osob s aMCI jsme zjistili, že oddálené vybavení ve třech paměťových testech (RAVLT, LP a ROCF) bylo nejlepším prediktorem konverze do demence. Nepotvrdili jsme tedy hypotézu, že test ECR, využívající kontrolované ukládání a vybavování s nápovědou, je lepším prediktorem konverze do demence ve srovnání s verbálními paměťovými testy nevyužívající tento princip, a s testem neverbální paměti. Je zajímavé, že prediktivní hodnota skóre okamžitého vybavení byla srovnatelná se skórem SVF. Navíc, SVF v kategorii zelenina predikovala konverzi do demence nad rámec oddálené výbavnosti paměti, globální kognice a demografických charakteristik.

Naše zjištění jsou konzistentní s několika longitudinálními studii ukazujícími, že paměťové testy jsou lepším prediktorem konverze do demence oproti testům jiných kognitivních domén (Auriacombe et al., 2010; Rabin et al., 2009; Sarazin et al., 2007). Narušení oddáleného vybavení z paměti je nejcitlivějším měřítkem paměťového deficitu a jeho pokles předchází pokles v okamžitém vybavení o několik let, což je rovněž v souladu s naším zjištěním (Larrabee et al., 1993; Reed et al., 1998).

Zjistili jsme, že skóre oddáleného vybavení v RAVLT a LP byly ve skupině aMCI nejlepšími prediktory konverze do demence. Volné oddálené vybavení se léta považuje za skóre s největší senzitivitou pro odhalení časného stádia AN (Welsh et al., 1991). Problematická však může být jeho specifická, protože na horším výkonu se kromě narušení paměti mohou podílet i těžkosti s pozorností či strategií vyhledávání informace z

paměti. Snaha minimalizovat tyto vlivy byla hlavním důvodem vytvoření testů s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky. I když testy s tímto paradigmatem jsou efektivní v predikci rozvoje demence (Auriacombe et al., 2010; Sarazin et al., 2007), nebylo dosud prokázáno, že jsou lepší ve srovnání s paměťovými testy bez tohoto paradigmatu.

Co se týče samotného testu ECR, v naší studii jsme zjistili, že lepším prediktorem rozvoje demence byl skór volného vybavení, a ne celkový skór (tj. vybavení volné + po nápovědě), který se považuje za specifický pro hipokampální dysfunkci. Jedním z vysvětlení však může být efekt stropu. V nedávné longitudinální studii začal celkový skór v FCSRT klesat nejdříve 2 roky před rozvojem demence a až do jejího rozvoje zůstal pouze mírně narušen, zatím co skór volného vybavení začal klesat již 7 let před rozvojem demence (Grober et al., 2019).

Naše výsledky tedy naznačují, že paměťové testy s kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky jsou méně přesné v predikci rozvoje demence než standardní paměťové testy bez tohoto paradigmatu, které jsou náročné také na pozornost a strategii ukládání materiálu. Důvodem může být efekt stropu u osob v predementním stádiu, jinými slovy, osoby s mírnějším narušením paměti se jednoduše učí a vybavují si materiál u testu s kontrolovaným ukládáním a pomocí nápovědy – toto paradigma pravděpodobně zvyšuje specificitu k narušení hipokampu, na druhé straně však může snížit senzitivitu (Vyhnalek et al., 2014). Ve snaze překonat tyto limitace byla v minulosti vytvořena 48-položková verze testu FCSRT, která nicméně nebyla rozsáhle využívána nejspíše pro svou časovou náročnost a obtížnost i pro osoby s pouze mírným deficitem. Slibným řešením se však ukázalo být kombinování kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky s paradigmatem paměťové vazby na základě kterého bylo vytvořených několik inovativních „*challenging*“ paměťových testů. Jedním z nich je např. Test paměťové vazby (angl. the Memory Binding Test, MBT), který se ukázal být spojen s biomarkery AN již ve velmi časném stádiu (Buschke, 2014; Markova et al., 2022; Rentz et al., 2013). V jedné longitudinální studii byl MBT lepším prediktorem rozvoje demence oproti tradičním testům, včetně FCSRT (Mowrey et al., 2018), nicméně pro podporu jeho klinické užitečnosti je za potřebí více studií.

Z nepaměťových testů se ukázalo, že narušení SVF představovalo stejně velké riziko rozvoje demence jako skóry okamžitého vybavení z paměti, a také predikovalo konverzi do demence i po kontrole pro skór v testu globální kognitivní výkonnosti a oddáleném vybavení paměti. To je v souladu s předchozími studii (Mowrey et al., 2018). SVF je

narušená již v časných stádiích AN (Jutten et al., 2020; Papp et al., 2017), kvalitativně narušená již ve stádiu SCD (Nikolai, Bezdicek, et al., 2018) a její prediktivní hodnota pro rozvoj syndromu demence téměř dosahuje prediktivní hodnotu paměťových testů (Palmer et al., 2003). Z funkčního hlediska se může jednat zejména o projev rozpadu sémantických znalostí a narušení asociací mezi koncepty (Carew et al., 1997). SVF je u AN narušena více, než FVF (Monsch et al., 1992), což může souviset časným zasažením temporálních oblastí u AN, na kterých fungování SVF závisí (Baldo et al., 2006; Birn et al., 2010). Protože většina osob v naší studii konvertovala do demence při AN, tyto výsledky jsou v souladu s předchozími studiemi.

5.4. Limitace

Ze současného pohledu je limitací studií absence specifických biomarkerů AN, které nebyly vyžadovány v době publikování studií. Ostatní limitace jsou diskutovány v jednotlivých studiích v příloze.

6. Závěr

Časná neuropsychologická diagnostika Alzheimerovy nemoci i jiných neurodegenerativních onemocnění je doposud zaměřená na zjišťování kognitivního deficitu, zejména v oblasti epizodické paměti, a poklesu kognitivní výkonnosti v čase. Z hlediska neuropsychologických testů jsou to zejména testy paměti postavené na kontrolovaném ukládání a vybavení s nápovědou, které jsou považované za senzitivní i specifické pro predikci konverze do demence. Výsledky této disertační práce přispívají k rozšíření stávajícího pohledu ve dvou směrech:

1) Přinášejí další argument pro to, že součástí klinického obrazu časných stádiích neurodegenerativních onemocnění jsou i neuropsychiatrické symptomy, operacionalizované jako syndrom mírné behaviorální poruchy, a spolehlivě měřitelné nově vzniklým dotazníkem mírné behaviorální poruchy, MBI-C. Jeho česká verze, přeložená a adaptovaná v rámci této disertační práce, je volně k dispozici pro klinické i výzkumné účely na oficiální stránce www.mbitest.org. Ze specifických MBI domén byly zejména poruchy kontroly impulzů a motivace u klinické skupiny nedementních starších osob spojené s větší atrofií struktur MTL.

2) Srovnání různých standardně užívaných neuropsychologických testů ukazuje, že testy obsahující vybavení z paměti po časovém oddálení (RAVLT, LP, ROCF) jsou lepším prediktorem konverze do demence než test postavený na kontrolovaném ukládání a vybavení s nápovědou (ECR), i než testy jiných kognitivních domén. Z nepaměťových testů byl nízký skóre v sémantické verbální fluenci stejně rizikový z hlediska konverze, jako snížení okamžitého vybavení z paměti, a predikoval konverzi do demence nad rámec poruchy paměti.

Věřím, že tyto výsledky budou odrazovým můstkem dalšího výzkumu a v klinické praxi napomohou lépe odhalovat osoby v riziku rozvoje syndromu demence s cílem časně intervence a zlepšení kvality života pacientů i jejich blízkých.

7. Souhrn

Vzhledem k vzrůstajícímu počtu lidí žijících s AN či jiným neurodegenerativním onemocněním nabývá na důležitosti jejich časná a přesná diagnostika. Klinická manifestace AN zahrnuje široké spektrum příznaků, které není omezené pouze na kognitivní poruchy, ale zahrnuje i změny v chování, náladě či osobnosti, souhrnně nazvané neuropsychiatrické symptomy (NPS). V této disertační práci jsem představila syndrom MBI, který zastřešuje nově vzniklé a přetrvávající NPS u nedementních starších osob s předpokladem neurodegenerativní etiologie, a námi přeloženou a adaptovanou českou verzi dotazníku MBI-C, která je volně k dispozici pro klinické i výzkumné účely. V návaznosti na to výsledky první studie ukázaly, že NPS lze zachytit pomocí MBI-C ještě před rozvojem demence a jejich závažnost se zvyšuje s rostoucím kognitivním deficitem. Rozdíly mezi kognitivně zdravými osobami a osobami s aMCI byly patrné v poruchách motivace, nálady a kontroly impulzů, ale ne v nevhodném sociálním chování či psychotických symptomech. Ve druhé studii u skupiny osob s SCD a MCI se závažnost NPS dle MBI-C ukázala být spojená s nižším objemem hipokampů a tloušťkou ERC, což jsou struktury časně atrofující u typické AN. I když naše skupiny nebyly definovány pomocí specifických biomarkerů AN, výsledky jsou v souladu s literaturou naznačující, že MBI je časnou manifestací AN. Třetí studie srovnala prediktivní hodnotu standardně užívaných neuropsychologických testů pro rozvoj syndromu demence u aMCI a ukázala, že testy obsahující vybavení z paměti po časovém oddálení byli nejlepším prediktorem konverze do demence. Z nepaměťových testů se ukázal být užitečným také skóre v SVF, který predikoval konverzi do demence i nad rámec poruchy paměti. Využití paměťových testů s oddáleným vybavením a rozšíření zaměření i na neuropsychiatrické aspekty může tedy zpřesnit a obohatit časnou diagnostiku AN.

8. Summary

Given the increasing number of people living with AD or other neurodegenerative diseases, early and accurate diagnosis is becoming increasingly important. The clinical manifestation of AN includes a wide range of symptoms that is not limited to cognitive impairment but also includes changes in behavior, mood or personality, collectively termed neuropsychiatric symptoms (NPS). In this dissertation, I introduced the MBI syndrome, which represents new-onset and persistent NPS in non-demented older adults with presumed neurodegenerative etiology, and our translated and adapted Czech version of the MBI-C questionnaire, which is freely available for clinical and research purposes. Following this, the results of the first study showed that NPS can be captured by the MBI-C before the dementia stage and their severity increases with increasing cognitive deficit. Differences between cognitively healthy individuals and those with aMCI were evident in motivation, affective and impulse control domains, but not in social inappropriateness or psychotic symptoms. In a second study of a group of persons with SCD and aMCI, the severity of NPS according to the MBI-C was associated with lower hippocampal volume and ERC thickness, structures with early evidence of atrophy in typical AD. Although our groups were not defined by specific AD biomarkers, our results are consistent with the literature suggesting that MBI is an early manifestation of AD. The third study compared the predictive value of traditionally used neuropsychological tests for the conversion to dementia in aMCI and showed that memory tests with delayed recall were the best predictors of conversion to dementia. Of the non-memory tests, the SVF score also proved useful, predicting conversion to dementia beyond memory impairment. Thus, the use of delayed memory tests and the extension of the focus to neuropsychiatric aspects may refine and enrich the early diagnosis of AD.

9. Literatura

1. Aisen, P. S., Petersen, R. C., Donohue, M. C., Gamst, A., Raman, R., Thomas, R. G., Walter, S., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Beckett, L. A., Jack Jr., C. R., Jagust, W., Toga, A. W., Saykin, A. J., Morris, J. C., Green, R. C., Weiner, M. W., & Initiative, A. D. N. (2010). Clinical core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: Progress and plans. *Alzheimer's & Dementia*, 6(3), 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.006>
2. Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & 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: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
3. Apostolova, L. G., & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 115–126. <https://doi.org/10.1159/000112509>
4. Apostolova, L. G., Di, L. J., Duffy, E. L., Brook, J., Elashoff, D., Tseng, C.-H., Fairbanks, L., & Cummings, J. L. (2014). Risk factors for behavioral abnormalities in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 37(5–6), 315–326. <https://doi.org/10.1159/000351009>
5. Auriacombe, S., Helmer, C., Amieva, H., Berr, C., Dubois, B., & Dartigues, J.-F. (2010). Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: The 3C study. *Neurology*, 74(22), 1760–1767. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181df0959>
6. Azocar, I., Livingston, G., & Huntley, J. (2021). The Association Between Impaired Awareness and Depression, Anxiety, and Apathy in Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.633081>
7. Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, 20(4), R136–R140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
8. Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom

- mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(6), 896–900. <https://doi.org/10.1017/S1355617706061078>
9. Banks, S. J., Raman, R., He, F., Salmon, D. P., Ferris, S., Aisen, P., & Cummings, J. (2014). The Alzheimer's disease cooperative study prevention instrument project: Longitudinal outcome of behavioral measures as predictors of cognitive decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4(3), 509–516. <https://doi.org/10.1159/000357775>
 10. Banning, L. C. P., Ramakers, I. H. G. B., Deckers, K., Verhey, F. R. J., & Aalten, P. (2019). Affective symptoms and AT(N) biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic literature review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 346–359. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.014>
 11. Bateman, D. R., Gill, S., Hu, S., Foster, E. D., Ruthirakuhan, M. T., Sellek, A. F., Mortby, M. E., Matusšková, V., Ng, K. P., Tarawneh, R. M., Freund-Levi, Y., Kumar, S., Gauthier, S., Rosenberg, P. B., Oliveira, F. F. de, Devanand, D. P., Ballard, C., & Ismail, Z. (2020). Agitation and impulsivity in mid and late life as possible risk markers for incident dementia. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 6(1), e12016. <https://doi.org/10.1002/trc2.12016>
 12. Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., ... Morris, J. C. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9), 795–804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>
 13. Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897.
 14. Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67(3), 588–597. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13
 15. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
 16. Beekly, D. L., Ramos, E. M., Lee, W. W., Deitrich, W. D., Jacka, M. E., Wu, J., Hubbard, J. L., Koepsell, T. D., Morris, J. C., Kukull, W. A., & NIA Alzheimer's

- Disease Centers. (2007). The National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) database: The Uniform Data Set. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21(3), 249–258. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318142774e>
17. Besser, L., Kukull, W., Knopman, D. S., Chui, H., Galasko, D., Weintraub, S., Jicha, G., Carlsson, C., Burns, J., Quinn, J., Sweet, R. A., Rascovsky, K., Teylan, M., Beekly, D., Thomas, G., Bollenbeck, M., Monsell, S., Mock, C., Zhou, X. H., ... Neuropsychology Work Group, Directors, and Clinical Core leaders of the National Institute on Aging-funded US Alzheimer's Disease Centers. (2018). Version 3 of the National Alzheimer's Coordinating Center's Uniform Data Set. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 32(4), 351–358. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000279>
18. 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. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1057106>
19. Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., Nikolai, T., Růžička, E., & Poreh, A. (2014). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 21(6), 693–721. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.865699>
20. Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, 49(1), 1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.036>
21. Boublay, N., Schott, A. M., & Krolak-Salmon, P. (2016). Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A review of 20 years of research. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1500–1509. <https://doi.org/10.1111/ene.13076>
22. Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, 112(4), 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>
23. Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433–440. <https://doi.org/10.1080/01688638408401233>

24. Buschke, H. (2014). Rationale of the Memory Binding Test. In *Dementia and memory* (pp. 55–71). Psychology Press.
25. Carew, T. G., Lamar, M., Cloud, B. S., Grossman, M., & Libon, D. J. (1997). Impairment in category fluency in ischemic vascular dementia. *Neuropsychology*, *11*(3), 400–412. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.3.400>
26. Catenoix, H., Magnin, M., Guénot, M., Isnard, J., Mauguière, F., & Ryvlin, P. (2005). Hippocampal-orbitofrontal connectivity in human: An electrical stimulation study. *Clinical Neurophysiology*, *116*(8), 1779–1784. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.03.016>
27. Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in Neurology*, *3*, 73. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>
28. Cohen, R. A. (2014). *The Neuropsychology of Attention* (2nd ed.). Springer Science+Business Media New York.
29. Creese, B., Griffiths, A., Brooker, H., Corbett, A., Aarsland, D., Ballard, C., & Ismail, Z. (2020). Profile of mild behavioral impairment and factor structure of the Mild Behavioral Impairment Checklist in cognitively normal older adults. *International Psychogeriatrics*, *32*(6), 705–717. <https://doi.org/10.1017/S1041610219001200>
30. Creese, B., Vassos, E., Bergh, S., Athanasiu, L., Johar, I., Rongve, A., Medbøen, I. T., Vasconcelos Da Silva, M., Aakhus, E., Andersen, F., Bettella, F., Braekhus, A., Djurovic, S., Paroni, G., Proitsi, P., Saltvedt, I., Seripa, D., Stordal, E., Fladby, T., ... AddNeuroMed consortium and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Examining the association between genetic liability for schizophrenia and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 273. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0592-5>
31. Crutch, S. J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2012). Posterior cortical atrophy. *The Lancet. Neurology*, *11*(2), 170–178. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70289-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70289-7)
32. Cummings, J. (2021). The Role of Neuropsychiatric Symptoms in Research Diagnostic Criteria for Neurodegenerative Diseases. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *29*(4), 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.011>

33. Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48(5 Suppl 6), S10-16. https://doi.org/10.1212/wnl.48.5_suppl_6.10s
34. Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2007). Conceptual and clinical aspects of the frontal lobes. In *The human frontal lobes: Functions and disorders, 2nd ed* (pp. 12–21). The Guilford Press.
35. Cummings, J., Mintzer, J., Brodaty, H., Sano, M., Banerjee, S., Devanand, D. P., Gauthier, S., Howard, R., Lanctôt, K., Lyketsos, C. G., Peskind, E., Porsteinsson, A. P., Reich, E., Sampaio, C., Steffens, D., Wortmann, M., & Zhong, K. (2015). Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *International Psychogeriatrics / Ipa*, 27(1), 7–17. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001963>
36. Cummings, J., Pinto, L. C., Cruz, M., Fischer, C. E., Gerritsen, D. L., Grossberg, G. T., Hwang, T.-J., Ismail, Z., Jeste, D. V., Koopmans, R., Lanctot, K. L., Mateos, R., Peschin, S., Sampaio, C., Tsuang, D., Wang, H., Zhong, K., Bain, L. J., & Sano, M. (2020). Criteria for Psychosis in Major and Mild Neurocognitive Disorders: International Psychogeriatric Association (IPA) Consensus Clinical and Research Definition. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 28(12), 1256–1269. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.09.002>
37. Custodio, N., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Pérez, E., Bardales, Y., & Valeriano-Lorenzo, L. (2017). Mixed dementia: A review of the evidence. *Dementia & Neuropsychologia*, 11(4), 364–370. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040005>
38. de Medeiros, K., Robert, P., Gauthier, S., Stella, F., Politis, A., Leoutsakos, J., Taragano, F. E., Kremer, J., Brugnolo, A., Porsteinsson, A. P., Geda, Y. E., Brodaty, H., Gazdag, G., Cummings, J., & Lyketsos, C. (2010). The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): Reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *International Psychogeriatrics*, 22(6), 984–994. <https://doi.org/10.1017/S1041610210000876>
39. Delrieu, J., Desmidt, T., Camus, V., Sourdet, S., Boutoleau-Bretonnière, C., Mullin, E., Vellas, B., Payoux, P., & Lebouvier, T. (2015). Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: An FDG-PET ADNI study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(5), 470–477. <https://doi.org/10.1002/gps.4161>

40. Desmarais, P., Lanctôt, K. L., Masellis, M., Black, S. E., & Herrmann, N. (2018). Social inappropriateness in neurodegenerative disorders. *International Psychogeriatrics*, *30*(2), 197–207. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001260>
41. Dietlin, S., Soto, M., Kiyasova, V., Pueyo, M., de Mauleon, A., Delrieu, J., Ousset, P. J., & Vellas, B. (2019). Neuropsychiatric Symptoms and Risk of Progression to Alzheimer's Disease Among Mild Cognitive Impairment Subjects. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *70*(1), 25–34. <https://doi.org/10.3233/JAD-190025>
42. Donohue, M. C., Sperling, R. A., Salmon, D. P., Rentz, D. M., Raman, R., Thomas, R. G., Weiner, M., Aisen, P. S., Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Flagship Study of Ageing, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, & Alzheimer's Disease Cooperative Study. (2014). The preclinical Alzheimer cognitive composite: Measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurology*, *71*(8), 961–970. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.803>
43. Donovan, N. J., Amariglio, R. E., Zoller, A. S., Rudel, R. K., Gomez-Isla, T., Blacker, D., Hyman, B. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Marshall, G. A., & Rentz, D. M. (2014). Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *22*(12), 1642–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.02.007>
44. Donovan, N. J., Hsu, D. C., Dagley, A. S., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Okereke, O. I., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). Depressive symptoms and biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal older adults. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *46*(1), 63–73. <https://doi.org/10.3233/JAD-142940>
45. Donovan, N. J., Locascio, J. J., Marshall, G. A., Gatchel, J., Hanseeuw, B. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2018). Longitudinal association of amyloid- β and anxious-depressive symptoms in cognitively normal older adults. *The American Journal of Psychiatry*, *175*(6), 530–537. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040442>
46. Donovan, N. J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Locascio, J. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2014). Regional Cortical Thinning Predicts Worsening Apathy and Hallucinations Across the Alzheimer Disease Spectrum. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(11), 1168–1179. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.03.006>

47. Drag, L. L., & Bieliauskas, L. A. (2019). Differential Diagnosis of Depression and Dementia. In L. D. Ravdin & H. L. Katzen (Eds.), *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia* (2nd ed.). Springer Cham.
48. Drozdová, K., Štěpánková, H., Lukavský, J., Bezdíček, O., & Kopeček, M. (2015). Normativní studie testu Reyovy-Osterriethovy komplexní figury v populaci českých seniorů. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78(111(5)), 542–549.
49. Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet. Neurology*, 3(4), 246–248. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
50. Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J.-F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., ... Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
51. Eikelboom, W. S., Berg, E. van den, Singleton, E. H., Baart, S. J., Coesmans, M., Leeuwis, A. E., Teunissen, C. E., Berckel, B. N. M. van, Pijnenburg, Y. A. L., Scheltens, P., Flier, W. M. van der, Ossenkoppele, R., & Papma, J. M. (2021). Neuropsychiatric and Cognitive Symptoms Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum: Cross-sectional and Longitudinal Associations. *Neurology*, 97(13), e1276–e1287. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012598>
52. Fanselow, M. S., & Dong, H.-W. (2010). Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 65(1), 7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
53. Fischer, C. E., & Agüera-Ortiz, L. (2018). Psychosis and dementia: Risk factor, prodrome, or cause? *International Psychogeriatrics*, 30(2), 209–219. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000874>
54. Fischer, C. E., Ismail, Z., Youakim, J. M., Creese, B., Kumar, S., Nuñez, N., Ryan Darby, R., Di Vita, A., D'Antonio, F., de Lena, C., McGeown, W. J., Ramit, R., Rasmussen, J., Bell, J., Wang, H., Bruneau, M.-A., Panegyres, P. K., Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., ... Ballard, C. (2020). Revisiting Criteria for Psychosis in Alzheimer's Disease and Related Dementias: Toward Better Phenotypic Classification

- and Biomarker Research. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 73(3), 1143–1156. <https://doi.org/10.3233/JAD-190828>
55. Fiske, A., Wetherell, J. L., & Gatz, M. (2009). Depression in Older Adults. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5(1), 363–389. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153621>
56. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
57. Gallagher, D., Fischer, C. E., & Iaboni, A. (2017). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 62(3), 161–169. <https://doi.org/10.1177/0706743716648296>
58. Gallagher, D., Kiss, A., Lancot, K., & Herrmann, N. (2018). Depression and Risk of Alzheimer Dementia: A Longitudinal Analysis to Determine Predictors of Increased Risk among Older Adults with Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(8), 819–827. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.05.002>
59. Gatchel, J. R., Donovan, N. J., Locascio, J. J., Becker, J. A., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Marshall, G. A. (2017). Regional 18F-Fluorodeoxyglucose Hypometabolism is Associated with Higher Apathy Scores Over Time in Early Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(7), 683–693. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.12.017>
60. Gatchel, J. R., Donovan, N. J., Locascio, J. J., Schultz, A. P., Becker, J. A., Chhatwal, J., Papp, K. V., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Blacker, D., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Marshall, G. A. (2017). Depressive symptoms and tau accumulation in the inferior temporal lobe and entorhinal cortex in cognitively normal older adults: A pilot study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 59(3), 975–985. <https://doi.org/10.3233/JAD-170001>
61. Gatchel, J. R., Rabin, J. S., Buckley, R. F., Locascio, J. J., Quiroz, Y. T., Yang, H.-S., Vannini, P., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Properzi, M., Donovan, N. J., Blacker, D., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Marshall, G. A., & Harvard Aging Brain Study. (2019). Longitudinal Association of Depression Symptoms With Cognition and Cortical Amyloid Among Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Network Open*, 2(8), e198964. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8964>
62. Geda, Y. E., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Sochor, O., Tangalos, E. G., Petersen, R. C., & Rocca,

- W. A. (2014). Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: A population-based study. *The American Journal of Psychiatry*, *171*(5), 572–581. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060821>
63. Geda, Y. E., Schneider, L. S., Gitlin, L. N., Miller, D. S., Smith, G. S., Bell, J., Evans, J., Lee, M., Porsteinsson, A., Lanctôt, K. L., Rosenberg, P. B., Sultzer, D. L., Francis, P. T., Brodaty, H., Padala, P. P., Onyike, C. U., Ortiz, L. A., Ancoli-Israel, S., Bliwise, D. L., ... Lyketsos, C. G. (2013). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Past progress and anticipation of the future. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *9*(5), 602–608. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.12.001>
64. Gill, S., Wang, M., Mouches, P., Rajashekar, D., Sajobi, T., MacMaster, F. P., Smith, E. E., Forkert, N. D., Ismail, Z., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2021). Neural correlates of the impulse dyscontrol domain of mild behavioral impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.5540>
65. Gitlin, L. N., Marx, K. A., Stanley, I. H., Hansen, B. R., & Van Haitsma, K. S. (2014). Assessing neuropsychiatric symptoms in people with dementia: A systematic review of measures. *International Psychogeriatrics / IPA*, *26*(11), 1805–1848. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001537>
66. Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
67. Graff-Radford, J., Yong, K. X. X., Apostolova, L. G., Bouwman, F. H., Carrillo, M., Dickerson, B. C., Rabinovici, G. D., Schott, J. M., Jones, D. T., & Murray, M. E. (2021). New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *The Lancet Neurology*, *20*(3), 222–234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3)
68. Grober, E., An, Y., Lipton, R. B., Kawas, C., & Resnick, S. M. (2019). Timing of onset and rate of decline in learning and retention in the pre-dementia phase of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *25*(7), 699–705. <https://doi.org/10.1017/S1355617719000304>

69. Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900–903. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.6.900>
70. Guercio, B. J., Donovan, N. J., Ward, A., Schultz, A., Lorus, N., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). Apathy is associated with lower inferior temporal cortical thickness in mild cognitive impairment and normal elderly individuals. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(1), e22-27. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13060141>
71. Hampel, H., Mesulam, M.-M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917–1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
72. Hebert, L. E., Bienias, J. L., Aggarwal, N. T., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Shah, R. C., & Evans, D. A. (2010). Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology*, 75(9), 786–791. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f0754f>
73. Heissler, R., Červenková, M., Kopeček, M., & Georgi, H. (2020). Geriatrická škála deprese (GDS-15): Česká normativní studie. *Československá psychologie (Czechoslovak Psychology)*, 64(1), 49–65.
74. Hort, J., Laczó, J., & Vyhnálek, M. (2019). Alzheimerova nemoc. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (2nd ed.). Mladá fronta.
75. Hu, S., Patten, S., Charlton, A., Fischer, K., Fick, G., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2022). Validating the Mild Behavioral Impairment Checklist in a Cognitive Clinic: Comparisons With the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 08919887221093353. <https://doi.org/10.1177/08919887221093353>
76. Isik, A. T., Soysal, P., Solmi, M., & Veronese, N. (2019). Bidirectional relationship between caregiver burden and neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease: A narrative review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(9), 1326–1334. <https://doi.org/10.1002/gps.4965>
77. Ismail, Z., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Cieslak, A., Cummings, J., Fischer, C. E., Gauthier, S., Geda, Y. E., Herrmann, N., Kanji, J., Lanctôt, K. L., Miller, D. S., Mortby, M. E., Onyike, C. U., Rosenberg, P. B., Smith, E. E., Smith, G. S., Sultzer, D. L., Lyketsos, C., & NPS Professional Interest Area of the International Society of to Advance Alzheimer's Research and Treatment (NPS-PIA of ISTAART). (2017). The

- Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 56(3), 929–938. <https://doi.org/10.3233/JAD-160979>
78. Ismail, Z., Elbayoumi, H., Fischer, C. E., Hogan, D. B., Millikin, C. P., Schweizer, T., Mortby, M. E., Smith, E. E., Patten, S. B., & Fiest, K. M. (2017). Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(1), 58–67. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3162>
79. Ismail, Z., Gatchel, J., Bateman, D. R., Barcelos-Ferreira, R., Cantillon, M., Jaeger, J., Donovan, N. J., & Mortby, M. E. (2018). Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: Exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 185–196. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001880>
80. Ismail, Z., McGirr, A., Gill, S., Hu, S., Forkert, N. D., & Smith, E. E. (2021). Mild Behavioral Impairment and Subjective Cognitive Decline Predict Cognitive and Functional Decline. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 80(1), 459–469. <https://doi.org/10.3233/JAD-201184>
81. Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., Agüera-Ortiz, L., Sweet, R., Miller, D., & Lyketsos, C. G. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017>
82. Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., & Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
83. Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet Neurology*, 12(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)

84. Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *10*(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
85. Jeste, D. V., & Finkel, S. I. (2000). Psychosis of Alzheimer's Disease and Related Dementias: Diagnostic Criteria for a Distinct Syndrome. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *8*(1), 29–34. <https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00004>
86. Jester, D. J., Andel, R., Cechová, K., Laczó, J., Lerch, O., Marková, H., Nikolai, T., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2021). Cognitive Phenotypes of Older Adults with Subjective Cognitive Decline and Amnesic Mild Cognitive Impairment: The Czech Brain Aging Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *27*(4), 329–342. <https://doi.org/10.1017/S1355617720001046>
87. Johansson, M., Stomrud, E., Insel, P. S., Leuzy, A., Johansson, P. M., Smith, R., Ismail, Z., Janelidze, S., Palmqvist, S., van Westen, D., Mattsson-Carlgen, N., & Hansson, O. (2021). Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, *11*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01206-z>
88. Johansson, M., Stomrud, E., Lindberg, O., Westman, E., Johansson, P. M., van Westen, D., Mattsson, N., & Hansson, O. (2020). Apathy and anxiety are early markers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *85*, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.008>
89. Ju, Y.-E. S., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Xiong, C., Fagan, A. M., Duntley, S. P., Morris, J. C., & Holtzman, D. M. (2013). Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, *70*(5), 587–593. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334>
90. Jutten, R. J., Sikkes, S. A. M., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., Properzi, M. J., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Teunissen, C. E., Van Berckel, B. N. M., Van der Flier, W. M., Scheltens, P., Sperling, R. A., Papp, K. V., Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative, & National Alzheimer's Coordinating Center, the Harvard Aging Brain Study, and the Alzheimer Dementia Cohort. (2020). Identifying Sensitive Measures of Cognitive Decline at Different Clinical Stages of Alzheimer's

- Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 1–13. <https://doi.org/10.1017/S1355617720000934>
91. Kaufer, D. I., Cummings, J. L., Ketchel, P., Smith, V., MacMillan, A., Shelley, T., Lopez, O. L., & DeKosky, S. T. (2000). Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(2), 233–239. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.2.233>
92. Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A., Ringelstein, E.-B., & Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 123(12), 2512–2518. <https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2512>
93. Krell-Roesch, J., Lowe, V. J., Neureiter, J., Pink, A., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Vemuri, P., Stokin, G. B., Christianson, T. J., Jack, C. R., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Kremers, W. K., Petersen, R. C., & Geda, Y. E. (2018). Depressive and anxiety symptoms and cortical amyloid deposition among cognitively normal elderly persons: The Mayo Clinic Study of Aging. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 245–251. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002368>
94. Laczó, J., Andel, R., Nedelska, Z., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Crutch, S., Harrison, J., & Hort, J. (2017). Exploring the contribution of spatial navigation to cognitive functioning in older adults. *Neurobiology of Aging*, 51, 67–70. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.003>
95. Lanctôt, K. L., Amatniek, J., Ancoli-Israel, S., Arnold, S. E., Ballard, C., Cohen-Mansfield, J., Ismail, Z., Lyketsos, C., Miller, D. S., Musiek, E., Osorio, R. S., Rosenberg, P. B., Satlin, A., Steffens, D., Tariot, P., Bain, L. J., Carrillo, M. C., Hendrix, J. A., Jurgens, H., & Boot, B. (2017). Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3(3), 440–449. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.07.001>
96. Larrabee, G. J., Youngjohn, J. R., Sudilovsky, A., & Crook, T. H. (1993). Accelerated forgetting in Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(5). <https://doi.org/10.1080/01688639308402590>
97. Le Heron, C., Apps, M. A. J., & Husain, M. (2018). The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*, 118, 54–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003>
98. Lee, J. R., Suh, S. W., Han, J. W., Byun, S., Kwon, S. J., Lee, K. H., Kwak, K. P., Kim, B. J., Kim, S. G., Kim, J. L., Kim, T. H., Ryu, S.-H., Moon, S. W., Park, J. H., Lee, D.-

- W., Youn, J. C., Lee, D. Y., Lee, S. B., Lee, J. J., ... Kim, K. W. (2019). Anhedonia and Dysphoria Are Differentially Associated with the Risk of Dementia in the Cognitively Normal Elderly Individuals: A Prospective Cohort Study. *Psychiatry Investigation, 16*(8), 575–580. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.06.07>
99. Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment, 5th ed.* (pp. xxv, 1161). Oxford University Press.
100. Liew, T. M. (2019). Symptom Clusters of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Their Comparative Risks of Dementia: A Cohort Study of 8530 Older Persons. *Journal of the American Medical Directors Association, 20*(8), 1054.e1-1054.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.02.012>
101. Liew, T. M. (2020). Neuropsychiatric symptoms in cognitively normal older persons, and the association with Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research & Therapy, 12*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00604-7>
102. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet, 396*(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
103. Lussier, F. Z., Pascoal, T. A., Chamoun, M., Therriault, J., Tissot, C., Savard, M., Kang, M. S., Mathotaarachchi, S., Benedet, A. L., Parsons, M., Qureshi, M. N. I., Thomas, É. M., Shin, M., Dion, L.-A., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Tsai, I.-H., Vitali, P., Ismail, Z., ... Gauthier, S. (2020). Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimer's & Dementia, 16*(1), 192–199. <https://doi.org/10.1002/alz.12007>
104. Lyketsos, C. G., Miller, D. S., & Neuropsychiatric Syndromes Professional Interest Area of the International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment. (2012). Addressing the Alzheimer's disease crisis through better understanding, treatment, and eventual prevention of associated neuropsychiatric syndromes. *Alzheimer's & Dementia, 8*(1), 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.001>
105. Mah, L., Binns, M. A., & Steffens, D. C. (2015). Anxiety Symptoms in Amnesic Mild Cognitive Impairment Are Associated with Medial Temporal Atrophy and Predict

- Conversion to Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(5), 466–476. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.10.005>
106. Mallo, S. C., Ismail, Z., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., & Juncos-Rabadán, O. (2018a). Assessing Mild Behavioral Impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in People with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 66(1), 83–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-180131>
107. Mallo, S. C., Ismail, Z., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., & Juncos-Rabadán, O. (2018b). Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S1041610218000698>
108. Markova, H., Andel, R., Stepankova, H., Kopecek, M., Nikolai, T., Hort, J., Thomas-Antérion, C., & Vyhnalek, M. (2017). Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 59(3), 871–881. <https://doi.org/10.3233/JAD-160970>
109. Markova, H., Fendrych Mazancova, A., Jester, D. J., Cechova, K., Matuskova, V., Nikolai, T., Nedelska, Z., Uller, M., Andel, R., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2022). Memory Binding Test and Its Associations With Hippocampal Volume Across the Cognitive Continuum Preceding Dementia. *Assessment*, 10731911211069676. <https://doi.org/10.1177/10731911211069676>
110. Markova, H., Nikolai, T., Mazancova, A. F., Cechova, K., Sheardova, K., Georgi, H., Kopecek, M., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2019). Differences in Subjective Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 70(1), 61–73. <https://doi.org/10.3233/JAD-180630>
111. Masters, M. C., Morris, J. C., & Roe, C. M. (2015). “Noncognitive” symptoms of early Alzheimer disease. *Neurology*, 84(6), 617–622. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001238>
112. Matěj, R., & Rusina, R. (2019). *Patofyziologie neurodegenerativních nemocí* (R. Rusina & R. Matěj, Eds.; 2nd ed.). Mladá fronta.
113. Mavounza, C., Ouellet, M.-C., & Hudon, C. (2020). Caregivers' emotional distress due to neuropsychiatric symptoms of persons with amnesic mild cognitive impairment

- or Alzheimer's disease. *Aging & Mental Health*, 24(3), 423–430.
<https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1544208>
114. Mayeux, R., Sano, M., Chen, J., Tatemichi, T., & Stern, Y. (1991). Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders. *Archives of Neurology*, 48(3), 269–273.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530150037014>
115. Mazancova, A. F., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2017). The Reliability of Clock Drawing Test Scoring Systems Modeled on the Normative Data in Healthy Aging and Nonamnesic Mild Cognitive Impairment. *Assessment*, 24(7), 945–957. <https://doi.org/10.1177/1073191116632586>
116. McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
117. McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
118. Miller, D. S., Robert, P., Ereshefsky, L., Adler, L., Bateman, D., Cummings, J., DeKosky, S. T., Fischer, C. E., Husain, M., Ismail, Z., Jaeger, J., Lerner, A. J., Li, A., Lyketsos, C. G., Manera, V., Mintzer, J., Moebius, H. J., Mortby, M., Meulien, D., ... Lanctôt, K. L. (2021). Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 17(12), 1892–1904. <https://doi.org/10.1002/alz.12358>
119. Misquitta, K., Dadar, M., Louis Collins, D., & Tartaglia, M. C. (2020). White matter hyperintensities and neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 28, 102367.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102367>

120. Monastero, R., Mangialasche, F., Camarda, C., Ercolani, S., & Camarda, R. (2009). A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *18*(1), 11–30. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1120>
121. Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R., & Thal, L. J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, *49*(12), 1253–1258. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530360051017>
122. Mortby, M. E., Ismail, Z., & Anstey, K. J. (2018). Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults. *International Psychogeriatrics*, *30*(2), 221–232. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001909>
123. Mortby, M. E., Maercker, A., & Forstmeier, S. (2012). Apathy: A separate syndrome from depression in dementia? A critical review. *Aging Clinical and Experimental Research*, *24*(4), 305–316. <https://doi.org/10.3275/8105>
124. Mowrey, W. B., Lipton, R. B., Katz, M. J., Ramratan, W. S., Loewenstein, D. A., Zimmerman, M. E., & Buschke, H. (2018). Memory Binding Test Predicts Incident Dementia: Results from the Einstein Aging Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *62*(1), 293–304. <https://doi.org/10.3233/JAD-170714>
125. Murray, P. S., Kumar, S., DeMichele-Sweet, M. A. A., & Sweet, R. A. (2014). Psychosis in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, *75*(7), 542–552. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.020>
126. Ng, K. P., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Chung, C.-O., Benedet, A. L., Shin, M., Kang, M. S., Li, X., Ba, M., Kandiah, N., Rosa-Neto, P., Gauthier, S., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Neuropsychiatric symptoms predict hypometabolism in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, *88*(19), 1814–1821. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003916>
127. Nikolai, T., Bezdicek, O., Markova, H., Stepankova, H., Michalec, J., Kopecek, M., Dokoupilova, M., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2018). Semantic verbal fluency impairment is detectable in patients with subjective cognitive decline. *Applied Neuropsychology: Adult*, *25*(5), 448–457. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1326047>
128. Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnalek, M., & Bezdicek, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from

- an International Perspective. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 61(3), 1233–1240. <https://doi.org/10.3233/JAD-170595>
129. Nikolai, T., Vyhnálek, M., Štěpánková, H., & Horáková, K. (2013). *Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby* (1st ed.). Psychiatrické centrum.
130. O'Brien, L. M., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., Frazier, J. A., Herbert, M. R., & Locascio, J. J. (2011). Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: Some practical implications in methods. *Psychiatry Research*, 193(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.01.007>
131. Olin, J. T., Katz, I. R., Meyers, B. S., Schneider, L. S., & Lebowitz, B. D. (2002). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: Rationale and background. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 10(2), 129–141.
132. Olin, J. T., Schneider, L. S., Katz, I. R., Meyers, B. S., Alexopoulos, G. S., Breitner, J. C., Bruce, M. L., Caine, E. D., Cummings, J. L., Devanand, D. P., Krishnan, K. R. R., Lyketsos, C. G., Lyness, J. M., Rabins, P. V., Reynolds, C. F., Rovner, B. W., Steffens, D. C., Tariot, P. N., & Lebowitz, B. D. (2002). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 10(2), 125–128.
133. Orso, B., Mattei, C., Arnaldi, D., Massa, F., Serafini, G., Plantone, D., Doglione, E., Grafman, J., Nobili, F., & Pardini, M. (2020). Clinical and MRI Predictors of Conversion From Mild Behavioural Impairment to Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 28(7), 755–763. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.12.007>
134. Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A. L., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M. E., Vogel, J. W., Kramer, J. H., van der Vlies, A. E., Joie, R. L., Rosen, H. J., van der Flier, W. M., Grinberg, L. T., Rozemuller, A. J., Huang, E. J., van Berckel, B. N. M., Miller, B. L., Barkhof, F., Jagust, W. J., Scheltens, P., ... Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*, 138(9), 2732–2749. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>
135. Palmer, K., Bäckman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2003). Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: Population based cohort

- study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 326(7383), 245.
<https://doi.org/10.1136/bmj.326.7383.245>
136. Papp, K. V., Rentz, D. M., Orlovsky, I., Sperling, R. A., & Mormino, E. C. (2017). Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 3(4), 668–677.
<https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.004>
137. Paradise, M., McCade, D., Hickie, I. B., Diamond, K., Lewis, S. J. G., & Naismith, S. L. (2015). Caregiver burden in mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health*, 19(1), 72–78. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.915922>
138. Perrotin, A., La Joie, R., de La Sayette, V., Barré, L., Mézenge, F., Mutlu, J., Guilloteau, D., Egret, S., Eustache, F., & Chételat, G. (2017). Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's & Dementia*, 13(5), 550–560. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.011>
139. Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
140. Pietrzak, R. H., Lim, Y. Y., Neumeister, A., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., Lautenschlager, N. T., Restrepo, C., Martins, R. N., Masters, C. L., Villemagne, V. L., Rowe, C. C., Maruff, P., & Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Research Group. (2015). Amyloid- β , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: A multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 284–291. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2476>
141. Pink, A., Stokin, G. B., Bartley, M. M., Roberts, R. O., Sochor, O., Machulda, M. M., Krell-Roesch, J., Knopman, D. S., Acosta, J. I., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Mielke, M. M., Petersen, R. C., & Geda, Y. E. (2015). Neuropsychiatric symptoms, APOE ϵ 4, and the risk of incident dementia: A population-based study. *Neurology*, 84(9), 935–943. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001307>
142. Podcasy, J. L., & Epperson, C. N. (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 437–446.
143. Poulin, S. P., Dautoff, R., Morris, J. C., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2011). Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(1), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.014>

144. Putcha, D., Erkkinen, M., & Daffner, K. (2021). Functional neurocircuitry of cognition and cognitive syndromes. In D. A. Silbersweig, L. T. Safar, & K. Daffner (Eds.), *Neuropsychiatry and Behavioral Neurology. Principles and Practice* (1st ed.). McGraw Hill.
145. Puzo, C., Labriola, C., Sugarman, M. A., Tripodis, Y., Martin, B., Palmisano, J. N., Steinberg, E. G., Stein, T. D., Kowall, N. W., McKee, A. C., Mez, J., Killiany, R. J., Stern, R. A., & Alosco, M. L. (2019). Independent effects of white matter hyperintensities on cognitive, neuropsychiatric, and functional decline: A longitudinal investigation using the National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Data Set. *Alzheimer's Research & Therapy*, *11*(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0521-0>
146. Rabin, L. A., Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, R. B. (2009). Differential Memory Test Sensitivity for Diagnosing Amnesic Mild Cognitive Impairment and Predicting Conversion to Alzheimer's Disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *16*(3), 357–376. <https://doi.org/10.1080/13825580902825220>
147. Rabin, L. A., Smart, C. M., & Amariglio, R. E. (2017). Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, *13*, 369–396. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136>
148. Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/nrn3338>
149. Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: A Journal of Neurology*, *134*(Pt 9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
150. Reed, B. R., Paller, K. A., & Mungas, D. (1998). Impaired Acquisition and Rapid Forgetting of Patterned Visual Stimuli in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*(5), 738–749. <https://doi.org/10.1076/jcen.20.5.738.1123>
151. Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. A., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the

- detection of preclinical Alzheimer's disease: A selective review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(6), 58. <https://doi.org/10.1186/alzrt222>
152. Ressler, P., Hort, J., Rektorová, I., Bartoš, A., Rusina, R., Líněk, V., & Sheardová, K. (2008). *Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí*. 71(104(4)), 494–501.
153. Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. [The psychological examination]. Presses universitaires de France.
154. Robert, P., Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Aalten, P., Bremond, F., Defrancesco, M., Hanon, C., David, R., Dubois, B., Dujardin, K., Husain, M., König, A., Levy, R., Mantua, V., Meulien, D., Miller, D., Moebius, H. J., Rasmussen, J., Robert, G., ... Manera, V. (2018). Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *European Psychiatry*, 54, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008>
155. Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, F. R. J., Yessavage, J., Clement, J. P., Drapier, D., Bayle, F., Benoit, M., Boyer, P., Lorca, P. M., Thibaut, F., Gauthier, S., Grossberg, G., Vellas, B., & Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
156. Roberto, N., Portella, M. J., Marquié, M., Alegret, M., Hernández, I., Mauleón, A., Rosende-Roca, M., Abdelnour, C., de Antonio, E. E., Gil, S., Tartari, J. P., Vargas, L., Espinosa, A., Ortega, G., Pérez-Cordón, A., Sanabria, Á., Orellana, A., de Rojas, I., Moreno-Grau, S., ... Valero, S. (2021). Neuropsychiatric profiles and conversion to dementia in mild cognitive impairment, a latent class analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 6448. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83126-y>
157. Rodriguez-Oroz, M. C., Gago, B., Clavero, P., Delgado-Alvarado, M., Garcia-Garcia, D., & Jimenez-Urbieto, H. (2015). The Relationship Between Atrophy and Hypometabolism: Is It Regionally Dependent in Dementias? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(7), 44. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0562-0>
158. Rohan, Z., Matěj, R., & Rusina, R. (2015). Překrývání neurodegenerativních demenci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78(111(6)), 641–648. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2015641>
159. Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., Amaducci, L., Orgogozo, J.-M., Brun, A., Hofman, A., Moody, D. M.,

- O'Brien, M. D., Yamaguchi, T., Grafman, J., Drayer, B. P., Bennett, D. A., Fisher, M., Ogata, J., Kokmen, E., ... Scheinberg, P. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop*. *Neurology*, *43*(2), 250–250. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.2.250>
160. Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E., & Lyketsos, C. G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *21*(7), 685–695. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.006>
161. Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Molecular Aspects of Medicine*, *43–44*, 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.05.005>
162. Ross, R. S., LoPresti, M. L., Schon, K., & Stern, C. E. (2013). Role of the hippocampus and orbitofrontal cortex during the disambiguation of social cues in working memory. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *13*(4). <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0170-x>
163. Saari, T., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2021). Network analysis of impulse dyscontrol in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S1041610220004123>
164. Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., Puel, M., Volteau, M., Touchon, J., Verny, M., & Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology*, *69*(19), 1859–1867. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7>
165. Sepehry, A. A., Lee, P. E., Hsiung, G.-Y. R., Beattie, B. L., Feldman, H. H., & Jacova, C. (2017). The 2002 NIMH Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer's Disease (PDC-dAD): Gauging their Validity over a Decade Later. *Journal of Alzheimer's Disease*, *58*(2), 449–462. <https://doi.org/10.3233/JAD-161061>
166. Sheardova, K., Hort, J., Rusina, R., Bartoš, A., Líněk, V., Rössner, P., & Rektorova, I. (2007). Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *70/103*(5), 589–594.
167. Sheardova, K., Vyhnalek, M., Nedelska, Z., Laczo, J., Andel, R., Marciniak, R., Cerman, J., Lerch, O., & Hort, J. (2019). Czech Brain Aging Study (CBAS):

- Prospective multicentre cohort study on risk and protective factors for dementia in the Czech Republic. *BMJ Open*, 9(12), e030379. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030379>
168. Sheikh, F., Ismail, Z., Mortby, M. E., Barber, P., Cieslak, A., Fischer, K., Granger, R., Hogan, D. B., Mackie, A., Maxwell, C. J., Menon, B., Mueller, P., Patry, D., Pearson, D., Quickfall, J., Sajobi, T., Tse, E., Wang, M., Smith, E. E., & PROMPT registry investigators. (2018). Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 233–244. <https://doi.org/10.1017/S104161021700151X>
169. Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 5(1–2), 165–173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09
170. Sherman, C., Liu, C. S., Herrmann, N., & Lanctôt, K. L. (2018). Prevalence, neurobiology, and treatments for apathy in prodromal dementia. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 177–184. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000527>
171. Showraki, A., Murari, G., Ismail, Z., Barfett, J. J., Fornazzari, L., Munoz, D. G., Schweizer, T. A., & Fischer, C. E. (2019). Cerebrospinal Fluid Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Alzheimer’s Disease/Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, 71(2), 477–501. <https://doi.org/10.3233/JAD-190365>
172. Šimić, G., Babić Leko, M., Wray, S., Harrington, C. R., Delalle, I., Jovanov-Milošević, N., Bažadona, D., Buée, L., de Silva, R., Di Giovanni, G., Wischik, C. M., & Hof, P. R. (2017). Monoaminergic neuropathology in Alzheimer’s disease. *Progress in Neurobiology*, 151, 101–138. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.04.001>
173. Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 712–718. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>
174. Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, 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 & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
175. Spielberger, C. D. (1983). *State-Trait Anxiety Inventory for Adults*. APA PsycTests.
176. Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279–306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
177. Squire, L. R., & Zola-Morgan, J. T. (1991). The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. *Annual Review of Neuroscience*, 14, 259–288. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113720>
178. Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13515–13522. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13515>
179. Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(2), 134–139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>
180. Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., & Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 158(6), 872–877. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.872>
181. Steenland, K., Karnes, C., Seals, R., Carnevale, C., Hermida, A., & Levey, A. (2012). Late-Life Depression as a Risk Factor for Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease in 30 US Alzheimer's Disease Centers. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 31(2), 265–275. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111922>
182. Stelzmann, R. A., Norman Schnitzlein, H., & Reed Murtagh, F. (1995). An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde." *Clinical Anatomy*, 8(6), 429–431. <https://doi.org/10.1002/ca.980080612>
183. Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdicek, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). *Mini-Mental State Examination – česká normativní studie*. 78(111(1)), 57–63.
184. Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)

185. Strittmatter, W. J., & Roses, A. D. (1996). Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *Annual Review of Neuroscience*, *19*(1), 53–77. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.000413>
186. Sturm, V. E., Yokoyama, J. S., Seeley, W. W., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2013). Heightened emotional contagion in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with temporal lobe degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(24), 9944–9949. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301119110>
187. Suchy, Y. (2009). Executive functioning: Overview, assessment, and research issues for non-neuropsychologists. *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, *37*(2), 106–116. <https://doi.org/10.1007/s12160-009-9097-4>
188. Sugarman, M. A., Alosco, M. L., Tripodis, Y., Steinberg, E. G., & Stern, R. A. (2018). Neuropsychiatric Symptoms and the Diagnostic Stability of Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *62*(4), 1841–1855. <https://doi.org/10.3233/JAD-170527>
189. Sweeney, M. D., Montagne, A., Sagare, A. P., Nation, D. A., Schneider, L. S., Chui, H. C., Harrington, M. G., Pa, J., Law, M., Wang, D. J. J., Jacobs, R. E., Doubal, F. N., Ramirez, J., Black, S. E., Nedergaard, M., Benveniste, H., Dichgans, M., Iadecola, C., Love, S., ... Zlokovic, B. V. (2019). Vascular dysfunction—The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *15*(1), 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.222>
190. Tapiainen, V., Hartikainen, S., Taipale, H., Tiihonen, J., & Tolppanen, A.-M. (2017). Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: A nationwide nested case-control study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *43*, 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.486>
191. Taragano, F. E., Allegri, R. F., Heisecke, S. L., Martelli, M. I., Feldman, M. L., Sánchez, V., García, V. A., Tufro, G., Castro, D. M., Leguizamón, P. P., Guelar, V., Ruotolo, E., Zegarra, C., & Dillon, C. (2018). Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *62*(1), 227–238. <https://doi.org/10.3233/JAD-170632>

192. Taragano, F. E., Allegri, R., Krupitzki, H., Sarasola, D., Serrano, C., Loñ, L., & Lyketsos, C. (2009). Mild behavioral impairment and risk of dementia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(4), 584–592.
193. Topinková, E., Jirák, R., & Kožený, J. (2002). Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro Praxi*, *3*(6), 323–328.
194. Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: An index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *13*(1), 38–46. <https://doi.org/10.1097/00002093-199903000-00006>
195. Trojano, L., & Gainotti, G. (2016). Drawing Disorders in Alzheimer’s Disease and Other Forms of Dementia. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, *53*(1), 31–52. <https://doi.org/10.3233/JAD-160009>
196. Trzepacz, P. T., Yu, P., Bhamidipati, P. K., Willis, B., Forrester, T., Tabas, L., Schwarz, A. J., & Saykin, A. J. (2013). Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*, *9*(5), S95-S104.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.10.005>
197. Tsai, C.-F., Hwang, W.-S., Lee, J.-J., Wang, W.-F., Huang, L.-C., Huang, L.-K., Lee, W.-J., Sung, P.-S., Liu, Y.-C., Hsu, C.-C., & Fuh, J.-L. (2021). Predictors of caregiver burden in aged caregivers of demented older patients. *BMC Geriatrics*, *21*(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02007-1>
198. Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of memory* (pp. xiii, 423–xiii, 423). Academic Press.
199. Vannini, P., Amariglio, R., Hanseeuw, B., Johnson, K. A., McLaren, D. G., Chhatwal, J., Pascual-Leone, A., Rentz, D., & Sperling, R. A. (2017). Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer’s disease. *Neuropsychologia*, *99*, 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.002>
200. Verhey, F. R. J., & Visser, P. J. (2000). Phenomenology of Depression in Dementia. *International Psychogeriatrics*, *12*(S1), 129–134. <https://doi.org/10.1017/S1041610200006906>
201. Visser, P. J., Scheltens, P., & Verhey, F. R. J. (2005). Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer’s disease? *Journal of*

- Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(10), 1348–1354.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.047720>
202. Vyhnálek, M., Laczó, J., Nikolai, T., Kopeček, M., & Baborová, E. (2020). Kognitivní funkce a jejich poruchy. In T. Uhrová & J. Roth (Eds.), *Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi* (1st ed.). Maxdorf.
203. Vyhnálek, M., Marková, H., Laczó, J., De Beni, R., & Di Nuovo, S. (2019). Assessment of Memory Impairment in Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 16(11), 975–985.
<https://doi.org/10.2174/1567205016666191113125303>
204. Vyhnalek, M., Nikolai, T., Andel, R., Nedelska, Z., Rubínová, E., Marková, H., Laczó, J., Bezdicek, O., Sheardova, K., & Hort, J. (2014). Neuropsychological correlates of hippocampal atrophy in memory testing in nondemented older adults. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 42 Suppl 3, S81-90.
<https://doi.org/10.3233/JAD-132642>
205. Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48(3), 278–281.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530150046016>
206. Westerberg, C. E., Mander, B. A., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M.-M., Zee, P. C., & Paller, K. A. (2012). Concurrent impairments in sleep and memory in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 18(3), 490–500. <https://doi.org/10.1017/S135561771200001X>
207. Wise, E. A., Rosenberg, P. B., Lyketsos, C. G., & Leoutsakos, J.-M. (2019). Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.006>
208. Wood, S., Cummings, J. L., Hsu, M. A., Barclay, T., Wheatley, M. V., Yarema, K. T., & Schnelle, J. F. (2000). The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents. Characterization and measurement. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 8(1), 75–83. <https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00010>
209. Woolley, J. D., Khan, B. K., Murthy, N. K., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2011). The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: Rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early

neurodegenerative disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(2), 126–133. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06382oli>

210. Zahodne, L. B., Gongvatana, A., Cohen, R. A., Ott, B. R., & Tremont, G. (2013). Are Apathy and Depression Independently Associated with Longitudinal Trajectories of Cortical Atrophy in Mild Cognitive Impairment? *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1098–1106. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.043>

10. Přehled publikací

10.1. Publikace, které jsou podkladem disertační práce

Matušková, V., Nikolai, T., Marková, H., Čechová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2020). Neuropsychiatrické symptomy jako časná manifestace Alzheimerovy nemoci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 83(1), 64–72. <https://doi.org/10.14735/amcsnn202064>. IF₂₀₂₀ **0,350**

Matuskova, V., Ismail, Z., Nikolai, T., Markova, H., Cechova, K., Nedelska, Z., Laczó, J., Wang, M., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2021). Mild Behavioral Impairment Is Associated With Atrophy of Entorhinal Cortex and Hippocampus in a Memory Clinic Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 643271. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.643271>. IF₂₀₂₁ **5,702**

Vyhnalek, M., Jester, D. J., Andel, R., Horakova, H., Nikolai, T., Laczó, J., **Matuskova, V.**, Cechova, K., Sheardova, K., & Hort, J. (2022). Contribution of Memory Tests to Early Identification of Conversion from Amnesic Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 88(4), 1397–1409. <https://doi.org/10.3233/JAD-215364>. IF₂₀₂₁ **4,160**

10.2. Další publikace ve vztahu k tématu disertační práce

a) s Impakt faktorem (IF)

Čechová, K., Chmátalová, Z., **Matušková, V.**, Maťoška, V., & Hort, J. (2020). APOE a BDNF jako rizikové genetické markery pro predikci nástupu a rozvoje kognitivního deficitu při Alzheimerově nemoci. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 83(116(3)), 257–262. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2020257>. IF₂₀₂₀ **0,350**

Jester, D. J., Vyhnálek, M., Andel, R., Marková, H., Nikolai, T., Laczó, J., **Matusková, V.**, Čechová, K., Sheardova, K., & Hort, J. (2022). Progression from Subjective Cognitive Decline to Mild Cognitive Impairment or Dementia: The Role of Baseline Cognitive Performance. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 86(4), 1763–1774. <https://doi.org/10.3233/JAD-215291>. IF₂₀₂₁ **4,160**

Laczó, J., Cechova, K., Parizkova, M., Lerch, O., Andel, R., Matoska, V., Kaplan, V.,

Matuskova, V., Nedelska, Z., Vyhnalek, M., & Hort, J. (2020). The Combined Effect of APOE and BDNF Val66Met Polymorphisms on Spatial Navigation in Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 78(4), 1473–1492. <https://doi.org/10.3233/JAD-200615>. IF₂₀₂₀ **4,472**

Laczó, M., Martinkovic, L., Lerch, O., Wiener, J. M., Kalinova, J., **Matuskova, V.,** Nedelska, Z., Vyhnalek, M., Hort, J., & Laczó, J. (2022). Different Profiles of Spatial Navigation Deficits In Alzheimer's Disease Biomarker-Positive Versus Biomarker-Negative Older Adults With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 886778. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.886778>. IF₂₀₂₁ **5,702**

Laczó, M., Wiener, J. M., Kalinova, J., **Matuskova, V.,** Vyhnalek, M., Hort, J., & Laczó, J. (2021). Spatial Navigation and Visuospatial Strategies in Typical and Atypical Aging. *Brain Sciences*, 11(11), 1421. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111421>. IF₂₀₂₀ **3,394**

Markova, H., Fendrych Mazancova, A., Jester, D. J., Cechova, K., **Matuskova, V.,** Nikolai, T., Nedelska, Z., Uller, M., Andel, R., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2022). Memory Binding Test and Its Associations With Hippocampal Volume Across the Cognitive Continuum Preceding Dementia. *Assessment*, 10731911211069676. <https://doi.org/10.1177/10731911211069676>. IF₂₀₂₁ **4,282**

Nelson, M. E., Andel, R., Nedelska, Z., Martinkova, J., Cechova, K., Markova, H., **Matuskova, V.,** Nikolai, T., Lerch, O., Parizkova, M., Laczó, J., Vyhnalek, M., & Hort, J. (2021). The Association Between Homocysteine and Memory in Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 81(1), 413–426. <https://doi.org/10.3233/JAD-201558>. IF₂₀₂₁ **4,160**

b) bez IF

Bateman, D. R., Gill, S., Hu, S., Foster, E. D., Ruthirakuhan, M. T., Sellek, A. F., Mortby, M. E., **Matušková, V.,** Ng, K. P., Tarawneh, R. M., Freund-Levi, Y., Kumar, S., Gauthier, S., Rosenberg, P. B., Ferreira de Oliveira, F., Devanand, D. P., Ballard, C., Ismail, Z., & International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART), Neuropsychiatric Syndromes Professional Interest Area (NPS-PIA). (2020). Agitation and impulsivity in mid and late life as possible risk markers for incident dementia. *Alzheimer's*

& *Dementia (New York, N. Y.)*, 6(1), e12016. <https://doi.org/10.1002/trc2.12016>.

Matušková, V., & Vyhnálek, M. (2022). Mírná behaviorální porucha jako prodromální stadium neurodegenerativních onemocnění. *Psychiatrie pro Praxi*, 23(1), 13–16. <https://doi.org/10.36290/psy.2022.002>

11. Přílohy

Publikace, které jsou podkladem disertační práce