

UNIVERZITA KARLOVA

Filozofická fakulta

Katedra psychologie

Diplomová práce



Bc. et Bc. Monika Krejčí

**Neuropsychiatrické symptomy v predementních stádiích a  
míra shody při jejich hodnocení blízkou osobou a pacienty**  
**Neuropsychiatric symptoms in predementia stages and the  
degree of congruence between the close informant and  
patient ratings**

Vedoucí práce: doc. MUDr. Martin Vyhnálek, Ph.D.

Konzultantka: Mgr. Veronika Matušková, Ph.D.

Praha 2023

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří jakýmkoli způsobem přispěli ke vzniku této práce. Velké díky patří vedoucímu práce doc. MUDr. Martinu Vyhnálkovi, Ph.D., a konzultantce Mgr. Veronice Matuškové, Ph.D., a to za všechny čas, úsilí i trpělivost, s jakými mi nejen v průběhu psaní práce věnovali cenné rady a pečlivou zpětnou vazbu. Jejich odbornost a především nadšení pro věc mi po celou dobu byly a jsou velkou inspirací. Za poskytnutí konzultací ke statistickému zpracování dat děkuji především Mgr. et Mgr. Filipu Děchtěrenkovi, Ph.D.

Mé poděkování patří také dalším členům neuropsychologického týmu Kognitivního centra Neurologické kliniky na 2. Lékařské fakultě Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol. Vážím si toho, že jsem na tomto oddělení mohla absolvovat dlouhodobou stáž, v rámci které jsem pod pečlivým a laskavým vedením získala mnoho zkušeností i užitečných informací. Jsem vděčná za jejich vstřícný a podpůrný přístup, který zde byl po celou dobu přítomný.

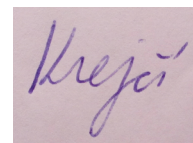
Děkuji také všem pacientům i dobrovolníkům, kteří byli v rámci studie vyšetřeni. Kontakt s nimi je pro mě vždy obohacující.

V neposlední řadě bych chtěla vyjádřit velké poděkování také svým blízkým, a to především své rodině a svému partnerovi. Jsem jim vděčná za jejich nekonečnou trpělivost a podporu, kterou mi nejen v náročných chvílích v průběhu psaní práce věnovali.

## **Prohlášení**

*Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně, že jsem řádně citovala všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.*

V Praze dne 29. 6. 2023



.....  
Monika Krejčí

## **Abstrakt**

Tato diplomová práce se zabývá neuropsychiatrickými symptomy (NPS) v časných stádiích neurodegenerativních onemocnění s důrazem na Alzheimerovu nemoc (AN). Cílem je představit tyto symptomy a jejich souvislosti a v rámci výzkumu popsat prevalenci a závažnost NPS a porovnat hodnocení NPS u pacientů a jejich blízkých v rámci dotazníku Mírné behaviorální poruchy (MBI-C). Pozornost je přitom zaměřena na celkové skóre MBI-C, ale i na jednotlivé domény NPS. Kvantitativní výzkum je proveden na souboru 70 dyád pacientů a jejich blízkých, přičemž zahrnuti jsou pacienti se subjektivním kognitivním deficitem a s mírnou kognitivní poruchou. Provedené statistické analýzy prokazují, že pacienti a blízcí se v hodnocení NPS mezi sebou liší, a to v celkovém skóru MBI-C a v doméně poruch kontroly impulzů. Zároveň tyto rozdíly korelují s mírou kognitivního deficitu pacienta. Hodnocení NPS ze strany pacienta i blízkého a zhodnocení míry jejich souladu by tedy mohlo být užitečné a důležité pro predikci progresu onemocnění. Bude však potřeba tento předpoklad ověřit v dalším výzkumu, jehož možnosti jsou v práci také diskutovány.

## **Klíčová slova:**

neuropsychiatrické symptomy; predementní stádia; Alzheimerova nemoc; Dotazník mírné behaviorální poruchy; hodnocení blízkou osobou a pacientem

## **Abstract**

This Master's thesis deals with neuropsychiatric symptoms (NPS) in the early stages of neurodegenerative diseases with an emphasis on Alzheimer's disease (AD). It aims to introduce these symptoms and their contexts and, within the framework of the research, to describe the prevalence and severity of NPS and to compare the informant- and self-rating of NPS in the Mild Behavioral Impairment-Checklist (MBI-C). Attention is focused on the total MBI-C scores but also on the individual domains of the NPS. A quantitative research is conducted on a sample of 70 dyads of patients and their informants; patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment were included. The performed statistical analyses prove that patients and their informants differ from each other in the assessment of NPS in the total score of the MBI-C and in the impulse dyscontrol domain. These differences are also correlated with the degree of cognitive deficit of the patient. Evaluation of NPS by both the patient and informant and evaluation of the degree of their consistency might therefore be useful and important for predicting the progression of the neurodegenerative disease. However, this assumption will need to be verified in further research, the possibilities of which are also discussed in the thesis.

## **Key words:**

Neuropsychiatric Symptoms; Predementia Stages; Alzheimer's Disease; Mild Behavioral Impairment-Checklist; Caregiver- and Self-Rating

# Obsah

Úvod.....	12
I Literárně přehledová část.....	14
1 Kognitivní funkce ve starším věku a jejich poruchy.....	14
1.1 Normální stárnutí.....	14
1.2 Patologické stárnutí.....	15
1.2.1 Demence.....	17
1.2.2 Mírná kognitivní porucha.....	18
1.2.3 Subjektivní kognitivní pokles.....	20
1.3 Alzheimerova nemoc.....	22
1.3.1 Demence při Alzheimerově nemoci.....	24
1.3.2 Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci.....	25
1.3.3 Preklinické stádium Alzheimerovy nemoci.....	25
2 Neuropsychiatrické symptomy ve starším věku.....	27
2.1 Neuropsychiatrické symptomy.....	28
2.1.1 Neuropsychiatrické symptomy u demence.....	29
2.1.2 Neuropsychiatrické symptomy u predementních stádií.....	32
2.2 Neurobiologické koreláty neuropsychiatrických symptomů.....	33
2.3 Koncept mírné behaviorální poruchy.....	36
3 Hodnocení neuropsychiatrických symptomů.....	39
3.1 Vybrané metody hodnocení neuropsychiatrických symptomů.....	39
3.2 Neuropsychiatrický inventář.....	41
3.3 Dotazník mírné behaviorální poruchy.....	43
3.4 Diskrepance v hodnocení pacientem a blízkou osobou.....	45
II Empirická část.....	47
4 Cíl výzkumu.....	48

4.1 Výzkumné otázky a hypotézy.....	48
5 Metodika.....	49
5.1 Výzkumný soubor.....	49
5.2 Měřicí nástroje.....	52
5.3 Procedura.....	54
5.4 Statistická analýza.....	55
5.5 Etika výzkumu.....	56
6 Výsledky.....	57
6.1 Demografické charakteristiky souboru.....	57
6.2 Neuropsychologické charakteristiky souboru.....	58
6.3 Neuropsychiatrické charakteristiky souboru a jejich analýza.....	61
7 Diskuse.....	69
8 Závěr.....	77
Reference.....	78
Přílohy.....	I
Příloha 1: Průměrné skóry v MBI-C pro SCD a MCI – pacient.....	I
Příloha 2: Průměrné skóry v MBI-C pro SCD a MCI – blízká osoba.....	II

## Seznam použitých zkratk

aMCI	amnestická mírná kognitivní porucha
AN	Alzheimerova nemoc
APOE	apolipoprotein E
BAI	Beckův inventář úzkosti
BDI-II	Beckova škála deprese
BNT	Bostonský test pojmenování
bvFTD	behaviorální varianta frontotemporální lobární degenerace
BVMT-R	Krátký test zrakově-prostorové paměti
CBAS	Česká studie stárnutí mozku
DSM-5	Diagnostický a statistický manuál, 5. vydání
FNM	Fakultní nemocnice Motol
FTLD	frontotemporální lobární degenerace
GDS-15	Geriatrická škála deprese
ICC	koeficient vnitrotřídní korelace
ISTAART-AA	Mezinárodní společnost na podporu výzkumu Alzheimerovy choroby
LBD	onemocnění s Lewyho tělísky
LF UK	Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
MBI	mírná behaviorální porucha
MBI-C	Dotazník mírné behaviorální poruchy
MCI	mírná kognitivní porucha
MKN-11	Mezinárodní klasifikace nemocí, 11. vydání
MMSE	Mini-Mental State Examination

MoCA	Montrealský kognitivní test
MRI	magnetická rezonance
naMCI	neamnestická mírná kognitivní porucha
NPI	Neuropsychiatrický inventář
NPI-C	Neuropsychiatrický inventář – verze pro klinika
NPI-Q	Neuropsychiatrický inventář – dotazník
NPS	neuropsychiatrické symptomy
PET	pozitronová emisní tomografie
PST	Pražský Stroopův test
RAVLT	Reyův paměťový test učení
ROCF	Reyova-Osterriethova komplexní figura
SCD	subjektivní kognitivní pokles
STAI	Dotazník úzkosti a úzkostlivosti
TMT	Test cesty
VaD	vaskulární demence

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Diagnostická kritéria pro mírnou behaviorální poruchu.....	37
Tabulka 2: Použitá neuropsychologická baterie.....	53
Tabulka 3: Demografické charakteristiky souboru.....	58
Tabulka 4: Neuropsychologické charakteristiky souboru.....	59
Tabulka 5: Prevalence neuropsychiatrických symptomů dle Dotazníku mírné behaviorální poruchy.....	62
Tabulka 6: Souhrnné popisné statistiky pro MBI-C blízká osoba (n = 70).....	63
Tabulka 7: Souhrnné popisné statistiky pro MBI-C pacient (n = 70).....	64
Tabulka 8: Rozdíly v hodnocení v MBI-C mezi blízkou osobou a pacientem.....	65
Tabulka 9: Míra shody v hodnocení NPS mezi blízkou osobou a pacientem – ICC analýza...67	

## **Seznam obrázků**

Obrázek 1: Diagnostický algoritmus mírné kognitivní poruchy.....	19
Obrázek 2: Progrese patologie a klinických stádií Alzheimerovy nemoci.....	24
Obrázek 3: Počty vyloučených a zařazených účastníků.....	51
Obrázek 4: Rozložení rozdílů v hodnocení NPS dle blízké osoby a pacienta v dotazníku MBI-C.....	66

## **Seznam grafů**

Graf 1: Prevalence neuropsychiatrických symptomů u demence při Alzheimerově nemoci... ..	30
--	----

## Úvod

Tato diplomová práce se věnuje tématu neuropsychiatrických symptomů v časných stádiích neurodegenerativních onemocnění se zaměřením na Alzheimerovu nemoc. Je známo, že toto onemocnění se projevuje kognitivním deficitem, avšak součástí mohou být také tzv. neuropsychiatrické symptomy týkající se změn v oblasti nálady, chování a osobnosti. Tyto změny jsou velmi časté u osob ve stádiu demence, ale vyskytují se i v časných stádiích neurodegenerativních onemocnění. Ukazuje se přitom, že tyto ve stáří nově vzniklé přetrvávající symptomy souvisí s rizikem rozvoje syndromu mírné kognitivní poruchy či demence, navíc tyto symptomy výrazně ovlivňují kvalitu života pacienta i jeho blízkých. V nedávné době byl v této souvislosti vytvořen koncept mírné behaviorální poruchy a Dotazník mírné behaviorální poruchy, který zachycuje široké spektrum neuropsychiatrických symptomů u osob v časných fázích neurodegenerativních onemocnění. Předmětem aktuálního výzkumu je mimo jiné srovnání hodnocení blízké osoby a sebehodnocení pacienta. Ukazuje se totiž, že tato hodnocení se liší a že míra této diskrepance může souviset s narušením náhledu pacienta či s jeho kognitivním deficitem a tento rozdíl by tak mohl být prediktivní pro progresi onemocnění. Výzkum tohoto jevu je však zatím na počátku.

Cílem předložené práce je představit problematiku neuropsychiatrických symptomů v časných stádiích neurodegenerativních onemocnění. V rámci výzkumu je cílem popsat prevalenci a závažnost těchto symptomů hodnocených pacienty a blízkými osobami v Dotazníku mírné behaviorální poruchy a tato hodnocení mezi sebou porovnat. Pozornost přitom bude věnována nejen celkovým skórum, ale také jednotlivým doménám. Prozkoumána bude také souvislost těchto rozdílů s mírou kognitivního deficitu pacientů.

Literárně přehledová část této práce obsahuje tři kapitoly, které se postupně věnují vymezení poruch kognitivních funkcí a jejich jednotlivým syndromům, neuropsychiatrickým symptomům ve starším věku a následně metodám jejich měření s důrazem na Dotazník mírné behaviorální poruchy. Největší pozornost je přitom napříč celou prací věnována časným stádiím Alzheimerovy nemoci. Následně v empirické části práce jsou představeny cíle a hypotézy provedeného výzkumu, jeho metodologie, etická stránka, analýza dat a výsledky spolu se závěrečnou diskuzí.

Práce vychází především ze zahraničních zdrojů, v České republice je výzkum v této oblasti spíše na počátku. Využity byly přitom hlavně aktuální zdroje, kdy většina studií byla publikována v posledních deseti letech. V práci je citováno podle normy APA 7 (American Psychological Association, 2020).

# **I Literárně přehledová část**

## **1 Kognitivní funkce ve starším věku a jejich poruchy**

Kognitivní (neboli poznávací) funkce představují mentální schopnosti, které člověku umožňují přijímat, uchovávat, zpracovávat a vybavovat informace a využívat je ke komunikaci či vykonání určité akce. Lze je obecně rozdělit na receptivní funkce (výběr, osvojení, klasifikování a integrace informací), paměťové funkce (uchovávání a vybavování informací), myšlení (mentální organizace a reorganizace informací) a expresivní funkce (komunikování a používání informací). Při hodnocení kognitivních funkcí v rámci neuropsychologické diagnostiky se nejčastěji rozlišuje a testuje pět základních domén: pozornost a pracovní paměť, exekutivní funkce, fatické (řečové) funkce, vizuálně-prostorové funkce a mnestické funkce (paměť). Paměti je přitom v kontextu poruch kognitivních funkcí ve starším věku obvykle věnována velká pozornost, přičemž hodnotí se paměťové procesy ukládání, uchování i vybavnosti materiálu, a to jak verbálního, tak neverbálního. Dále se prostřednictvím časově vázaných testů hodnotí také psychomotorické tempo (M. S. Albert et al., 2011; Lezak et al., 2012).

Změny kognitivních funkcí mohou vznikat v důsledku různých patologických procesů v mozku a mohou dále progredovat až do stádia demence, kdy člověk není schopen samostatně vykonávat běžné denní aktivity. K určitým změnám však dochází i v rámci normálního stárnutí. V první podkapitole proto budou nejprve krátce vymezeny změny kognitivních funkcí při zdravém stárnutí a v následujících podkapitolách již bude věnován prostor změnám v rámci stárnutí patologického.

### **1.1 Normální stárnutí**

S přibývajícím věkem se v mozku odehrávají různé strukturální a funkční změny, které se projevují v kognitivním výkonu jedince. Celkově je možné pozorovat gradient úbytku mozkové tkáně od anteriorních (předních) oblastí mozku k posteriorním (zadním), a to v šedé i bílé hmotě (Head et al., 2004; Raz et al., 2005). K největšímu úbytku s věkem tedy dochází ve frontálních lalocích, dále v části bazálních ganglií (caudate nucleus), v hipokampech či

v mozečku. Dlouhodobě stabilní je naopak primární zraková kůra (R. Peters, 2006; Raz et al., 2005). Dále s věkem ubývají dopaminergní receptory a transportery (Li & Sikström, 2002).

V důsledku těchto změn dochází ke zpomalení psychomotorického tempa (Wang et al., 2020), horší jsou také exekutivní funkce (především schopnost inhibice), pozornost a paměť (Lezak et al., 2012). Z hlediska mnestických funkcí jde především o horší ukládání informací do dlouhodobé paměti, dále se mohou vyskytovat obtíže s výbavností jmen či slov a horší pracovní paměť. Ukazuje se také, že k většímu poklesu dochází ve vizuální paměti oproti paměti verbální. Obecně verbální schopnosti a znalosti zůstávají i ve vysokém věku poměrně zachované (Fjell et al., 2014; Lezak et al., 2012).

Kognitivní výkonnost je během stárnutí individuálně velmi variabilní a často se lidé se stejným úbytkem mozkové hmoty ve svém kognitivním výkonu liší. Jedním z faktorů, který je příčinou těchto rozdílů, je tzv. kognitivní rezerva. Jde o kapacitu mozku vyrovnat se s poškozením či úbytkem mozkové tkáně bez klinických projevů. Velikost kognitivní rezervy se odvíjí od inteligence, úrovně vzdělání, kognitivní náročnosti povolání, sociálních vztahů i aktivit ve volném čase. Pokud je mozek v průběhu života pravidelně namáhán a stimulován, vytváří se vyšší kognitivní rezerva. Ve starším věku napomáhá budování rezervy např. fyzická aktivita. Mozek lidí s vyšší kognitivní rezervou je pak schopný delší dobu kompenzovat úbytek nervové tkáně (ať už fyziologický či patologický) a tyto lidé mají díky tomu delší dobu normální kognitivní výkonnost při stejné atrofii, při jaké lidé s nižší kognitivní rezervou již mají objektivně zachytitelný kognitivní deficit. Zároveň ale když se první kognitivní obtíže objeví, zhoršování je u lidí s vyšší kognitivní rezervou rychlejší, jelikož mozek je již v pokročilejším stádiu atrofie (Stern, 2012).

Důležité je ještě dodat, že přestože v rámci normálního stárnutí dochází ke změnám v kognitivní výkonnosti, nejsou natolik závažné, aby narušily soběstačnost a vedly k rozvoji syndromu demence. Demence není součástí přirozeného stárnutí; v laické veřejnosti užívaný pojem „stařecká demence“ je tedy chybný a zavádějící.

## **1.2 Patologické stárnutí**

Patologickým stárnutím v kontextu kognitivních funkcí je myšlen stav, kdy je u jedince přítomno některé z definovaných onemocnění mozku, které způsobuje horší kognitivní či funkční výkonnost jedince ve srovnání s vrstevníky (Vyhnálek et al., 2021). Deficit v kognitivních funkcích může být způsoben např. velkým mozkovým infarktem,

hydrocefalem či infekcí mozku. Nejčastější příčinou kognitivních poruch ve stáří jsou však neurodegenerativní onemocnění (Matěj & Rusina, 2019).

Neurodegenerativní onemocnění jsou taková onemocnění, při kterých postupně zanikají specifické skupiny mozkových neuronů. Jejich společným patologickým podkladem je změna vlastností některých specifických proteinů, které buňky nedokážou zpracovat a dochází k jejich hromadění. Následně mohou působit toxicky a vedou skrze další mechanismy k zániku neuronů. Nejčastějším neurodegenerativním onemocněním je Alzheimerova nemoc (AN), dále sem patří např. onemocnění s Lewyho tělísky (angl. *Lewy body disease* [LBD]) či frontotemporální lobární degenerace (angl. *Frontotemporal lobar degeneration* [FTLD]) (Matěj & Rusina, 2019).

Rozlišení zdravého stárnutí od patologického může být z několika důvodů obtížné. Neurodegenerativní onemocnění typu AN má nenápadný a pozvolný začátek a rozvoj, který může být zpočátku těžko odlišitelný od úbytku kognitivních funkcí v rámci přirozeného stárnutí. Mozková tkáň je navíc náchylná k úbytku v podobných oblastech (fronto-temporální oblasti) v rámci fyziologického i patologického stárnutí (při AN). Jednou z hypotéz je, že jde o oblasti, které celoživotně vykazují vysokou plasticitu, a tak jsou více zranitelné vůči efektům normálního stárnutí a spolu s tím i k patologickým alzheimerovským změnám (Fjell et al., 2014). Pro odlišení zdravého stárnutí od patologického je proto zejména v počátku důležité podrobné testování komplexní neuropsychologickou baterií, kde jsou výkony jedince srovnány s výkony osob stejného věku a vzdělání. Důležité je přitom pozorování vývoje kognitivních funkcí v čase v rámci opakovaného testování, kdy je možné pozorovat progresi či stabilitu případného kognitivního deficitu (Jessen et al., 2020).

Neurodegenerativní onemocnění mohou progredovat až do stádia demence. Dříve byl tento pojem užíván jako označení konkrétního onemocnění (např. „Alzheimerova demence“) a pro diagnózu neurodegenerativního onemocnění byla přítomnost demence podmínkou. Dnes je demence považována za syndrom, který může být přítomen u etiologicky různých onemocnění, a označuje pouze jejich (většinou poslední) stádium (např. „Alzheimerova nemoc ve stádiu demence“). Dochází tedy obecně k odlišení syndromu s určitými klinickými symptomy a biologicky definovaného neuropatologického procesu. To se odráží i v použité terminologii, kdy se rozlišuje např. onemocnění AN a demence při AN.

Současný výzkum a diagnostika se zaměřují na detekci neurodegenerativních onemocnění v časných stádiích, před rozvojem syndromu demence. Tento přístup je spojen

s aktuálním důrazem na vývoj medikace, která bude časně zasahovat do vznikající patologie v mozku a omezovat či oddalovat nástup prvních symptomů neurodegenerativních onemocnění, aktuálně především u AN. Stádiu demence předchází syndrom mírné kognitivní poruchy (angl. *Mild cognitive impairment* [MCI]) a preklinické stádium, které může být spojeno se subjektivními stížnostmi na kognici, tedy se subjektivním kognitivním poklesem (angl. *Subjective cognitive decline* [SCD]). Tyto syndromy budou blíže popsány v textu následujících podkapitol.

### 1.2.1 Demence

Demence se definuje jako nově vzniklé narušení kognitivních funkcí spojené s narušením soběstačnosti. Hovoří se o narušení okruhů „ABC“ – aktivit denního života (angl. *Activities of daily living*), chování (angl. *Behavior*) a kognice (angl. *Cognition*). V jedenácté verzi Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-11; World Health Organization, 2021) je demence řazena pod neurokognitivní poruchy (v předchozí verzi klasifikace „organické duševní poruchy“), v pátém vydání Diagnostického a statistického manuálu (DSM-5) demenci odpovídá pojem závažná neurokognitivní porucha a pojem demence je užíván pouze v souvislosti s konkrétní etiologií (American Psychiatric Association, 2013). Od termínu demence se tak oproti předchozím verzím klasifikací postupně upouští.

Symptomy v oblasti chování nebo kognice by pro diagnózu demence měly zahrnovat alespoň dvě domény z následujícího: narušená schopnost učit se a ukládat nové informace (např. opakované otázky, zapomínání schůzek), narušení uvažování a řešení komplexních úloh (např. neschopnost spravovat finance, rozhodovat se, plánovat komplexní aktivity), narušení vizuospaciálních schopností (např. neschopnost rozpoznat tváře, běžné objekty, obléct se), narušení jazykových schopností (mluvení, čtení, psaní) či změny v osobnosti a chování (např. emoční labilita, agitovanost, apatie, ztráta empatie, sociálně neakceptovatelné chování). Tyto symptomy narušují schopnost fungovat v práci nebo v obvyklých aktivitách, představují pokles z předchozí úrovně a nejsou vysvětlitelné deliriem či jiným psychiatrickým onemocněním (McKhann et al., 2011).

Důležitým kritériem pro diagnózu demence jsou právě symptomy narušení zvládnutí aktivit denního života. Tyto aktivity jsou nejčastěji rozdělovány na základní, např. osobní hygiena, oblékání, jedení či úklid, a instrumentální, např. vaření, správa financí, nakupování, užívání léků nebo cestování mimo nejbližší okolí (Katz et al., 1963; Lawton & Brody, 1969).

Narušení instrumentálních aktivit snižuje kvalitu života jedince, avšak narušení základních aktivit snižuje soběstačnost a vyžaduje přítomnost pečovatele.

Pro diagnostiku onemocnění ve stádiu demence je velmi důležitá anamnéza od pacienta a objektivizace informací (především ohledně soběstačnosti) od rodiny, jelikož pacient sám má v tomto stádiu většinou již anosognosii (tedy ztrátu náhledu na své obtíže). Ostatně již ve stádiu MCI mohou být v některých případech informace o vývoji onemocnění od blízké osoby spolehlivější než informace od pacienta samotného (Ringman et al., 2009). Stran kognice pro diagnózu demence většinou postačí screeningové testy typu *Mini-Mental State Examination* (MMSE) či Montrealský kognitivní test (angl. *Montreal Cognitive Assessment* [MoCA]). Zvládání aktivit denního života je možné kromě rozhovoru s blízkými zjišťovat pomocí dotazníků (např. Dotazník funkčního stavu, angl. *Functional Activities Questionnaire*; Bartoš et al., 2008; Bezdíček et al., 2011; Pfeffer et al., 1982) nebo přímým pozorováním pacienta při plnění úkolů v testovací místnosti, což se však v praxi pro svou finanční i časovou nákladnost příliš nepoužívá.

### **1.2.2 Mírná kognitivní porucha**

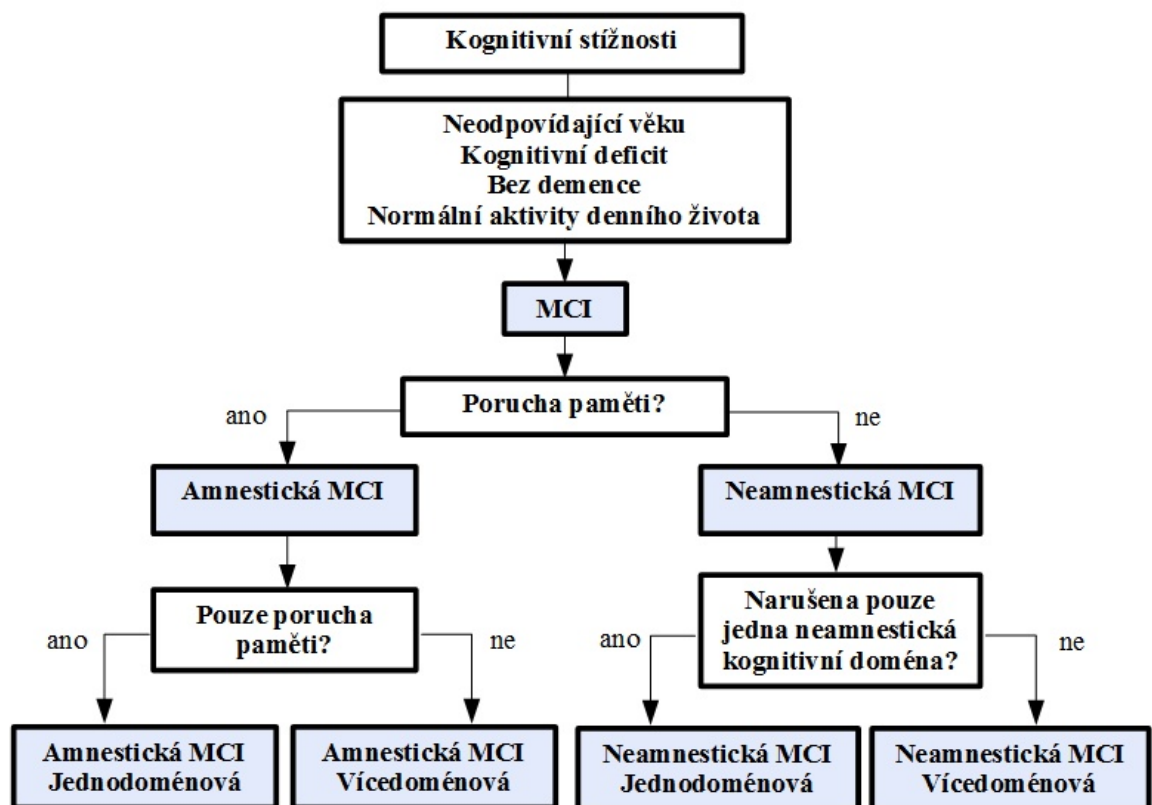
Syndrom MCI označuje stav, kdy pacient má subjektivní stížnosti na změnu kognice oproti své předchozí úrovni, případně tyto stížnosti vyjadřuje jeho blízká osoba či zkušený klinik, a zároveň má vyšetřením prokázaný objektivní kognitivní deficit. Pacient si však zachovává soběstačnost a nezávislost v aktivitách denního života, nespĺňuje tedy kritéria syndromu demence. K posouzení objektivního kognitivního deficitu je přitom důležité podrobné vyšetření neuropsychologickou baterií. Všeobecně uznávanou hranicí pro posouzení kognitivního deficitu je dosažení nejméně o 1–1,5 *SD* nižšího výkonu v jedné nebo více doménách než vzdělanostně a věkově vázaná populace (M. S. Albert et al., 2011).

Původní kritéria MCI dle Petersena (2004) byla zaměřena na subjektivně i objektivně doložené poruchy paměti, jelikož MCI bylo zpočátku zkoumáno jako možné prodromální stádium AN. Protože však etiologickým podkladem MCI mohou být i jiná neurodegenerativní onemocnění, původní kritéria byla později rozšířena i na postižení jiných než paměťových funkcí. Zároveň byla vytvořena také kritéria speciálně pro MCI při AN (M. S. Albert et al., 2011) – tato kritéria budou popsána blíže v podkapitole 1.4.2 „Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci“.

Na základě typu a počtu narušených domén kognice je možné stanovit různé typy syndromu MCI (Petersen, 2004). Pokud jde o narušení jedné domény, označuje se porucha jako „jednodoménová MCI“, pokud je narušeno více oblastí, používá se označení „vícedoménová MCI“. Dále se typ MCI rozlišuje dle toho, zda je narušena oblast paměti, tedy mnestických funkcí. Pokud je paměť narušena (ať už jako jediná doména, nebo spolu s dalšími oblastmi), jde o „amnestickou MCI“ (aMCI). Pokud paměť narušena není a jsou místo toho narušeny jiné kognitivní funkce, jde o „neamnestickou MCI“ (naMCI). Tento diagnostický algoritmus je přehledně vyobrazen v Obrázku 1. Syndrom aMCI je pak možné dále klasifikovat na hipokampální a nehipokampální dle konkrétní podoby narušení paměti v testech (Dubois & Albert, 2004).

### Obrázek 1

*Diagnostický algoritmus mírné kognitivní poruchy*



*Poznámka.* Převzato a upraveno dle Petersen (2004). MCI = Mírná kognitivní porucha.

Jednotlivé subtypy MCI mohou být spojeny s etiologicky různými onemocněními. Zatímco aMCI je považována za prodromální stádium AN a také představuje většinu pacientů

s MCI (M. S. Albert et al., 2011; Ferman et al., 2013; Michaud et al., 2017; Petersen et al., 2001; Yaffe et al., 2006), naMCI je více heterogenní a progreduje častěji do demence při LBD či FTLD, případně může být způsobena vaskulárními změnami (Ferman et al., 2013; Petersen, 2004; Tabert et al., 2006). Ve studii autorů Ferman et al. (2013) progredovalo ročně 20 % pacientů s naMCI do demence při LBD a 1,6 % do demence při AN, zatímco s aMCI progredovalo 17 % pacientů do demence při AN a 1,5 % do demence při LBD. Z těch, kteří rozvinuli demenci při AN, mělo 90 % jednodoménovou aMCI, 9 % vícedoménovou aMCI a pouze 1 % naMCI.

Příčinou MCI nemusí být pouze neurodegenerativní onemocnění a ne všichni s MCI progredují do demence. Celková prevalence MCI je odhadována asi na 12–18 % osob ve věku nad 60 let (Petersen, 2016). Za rok konvertuje z MCI do demence přibližně 10–18 % osob oproti 1–2 % konverzí kognitivně zdravých osob (Thaipisuttikul et al., 2022; Yaffe et al., 2006). MCI může být však také dlouhodobě stabilní – jedná se asi o 30 % pacientů (Koepsell, 2012; Yaffe et al., 2006) – či v asi 6–16 % dokonce reverzibilní (Ferman et al., 2013; Koepsell, 2012; Yaffe et al., 2006). I když však pacient s MCI zpětně konvertuje do normy, při dlouhodobém sledování se ukazuje, že se stále nachází ve vyšším riziku následného návratu do MCI či rozvoje demence (Ganguli et al., 2011; Koepsell, 2012; Roberts et al., 2014).

### **1.2.3 Subjektivní kognitivní pokles**

SCD představuje stádium, ve kterém jedinec sám pozoruje pokles svých kognitivních funkcí (např. vyšší zapomnětlivost či obtíže s vyjadřováním) oproti své předchozí obvyklé výkonnosti, a to bez spojitosti s nějakou akutní událostí. Tento pokles přitom ještě není zachytitelný objektivními standardizovanými neuropsychologickými testy, což tuto kategorii odlišuje od syndromu MCI (Jessen et al., 2014). Dotyčná osoba totiž může v testech tento mírný pokles ještě dobře kompenzovat, avšak ve svém běžném fungování už na sobě může pozorovat drobné změny. Obtíže přitom nemusí pozorovat ani nikdo z blízkých – pokud však blízká osoba pokles kognice potvrzuje, zvyšuje se pravděpodobnost, že se jedná o počínající neurodegenerativní onemocnění (Caselli et al., 2014; Scholz & Donders, 2022; Valech et al., 2015).

Vylučovacím kritériem pro SCD s předpokladem neurodegenerativní etiologie jsou jiná neurologická či psychiatrická onemocnění, medikace nebo jiné látky, které mohou ovlivňovat kognitivní výkonnost. Jednotlivé symptomy deprese nebo úzkosti nesplňující

kritéria psychiatrické poruchy však dle kritérií SCD mohou být součástí (Jessen et al., 2014) a také se ve výzkumech toto spojení ukazuje (Balash et al., 2013; Markova et al., 2017; Scholz & Donders, 2022). V některých studiích se dokonce ukazuje, že množství subjektivních stížností na kognici je silněji asociováno s mírou depresivní symptomatologie, než s horším kognitivním výkonem (Markova et al., 2017; Zlatar et al., 2014).

Ačkoli byl koncept SCD v roce 2014 vytvořen s cílem napomoci časnému odhalení osob ve vyšším riziku rozvoje AN, stížnosti na změny v oblasti kognice nemusí znamenat přítomnost neurodegenerativního onemocnění a tento stav tedy nemusí progredovat do MCI nebo demence. SCD může být reverzibilní, kdy kognitivní funkce zůstávají stabilní a stížnosti na kognici postupně vymizí, např. při déletrvající psychické zátěži nebo dočasných spánkových obtížích. V jiném případě může být SCD stabilní a ireverzibilní, kdy kognitivní funkce zůstávají stabilní a subjektivní stížnosti zůstávají, což se může objevovat např. i při normálním stárnutí (Jessen et al., 2020).

Celková prevalence SCD u starších dospělých je odhadována na 50–80 % (Jessen et al., 2020). Ve studii Markové et al. (2017) reportovalo 71 % osob alespoň jednu specifickou stížnost, 47 % dvě a více a 25 % tři a více subjektivních stížností. Nejčastěji se přitom objevovaly stížnosti na vypadávání slov (40 %), obtíže s vybavováním nedávných událostí (32 %) a dojem zhoršování paměti (29 %). Naopak nejméně se objevovaly stížnosti na prostorovou orientaci (4 %) a ztrácení věcí (7 %), které se mohou objevovat spíše v pozdějších stádiích kognitivního deficitu (Markova et al., 2017).

Část osob s SCD nicméně postupně rozvine kognitivní deficit, který progreduje až do stádia demence (Jessen et al., 2020). V některých studiích se ukazuje, že subjektivní stížnosti mohou být spojené s objektivně nižším kognitivním výkonem (Amariglio et al., 2011; Markova et al., 2017; Park et al., 2019). Předmětem výzkumu také je, zda jsou některé stížnosti specifické pro horší kognitivní výkonnost a případnou progresi onemocnění. Ukázalo se, že s horší kognicí byly spojené obtíže s prostorovou orientací a dojem horší paměti oproti vrstevníkům (Markova et al., 2017). Se zmíněnou depresivní symptomatikou nejvíce souvisely stížnosti na změnu osobnosti a omezení denních aktivit (Markova et al., 2017).

Co se týče souvislosti SCD a rizika kognitivního poklesu, ukazuje se, že SCD může být prediktorem budoucího kognitivního poklesu (Hohman et al., 2011; Mitchell et al., 2014). Ve výsledcích metaanalýzy longitudinálních studií, které sledovaly minimálně po čtyři roky kognitivně zdravé osoby s SCD, se ukázalo, že do demence progredovalo průměrně po šesti

letech 14 % a do MCI progredovalo 27 % jedinců. Ročně progredovalo do demence 2,3 % osob s SCD oproti 1 % zdravých osob bez SCD, a 6,6 % osob ročně progredovalo do MCI (Mitchell et al., 2014). U osob, které progredovaly do demence, byly subjektivní stížnosti přítomny asi 10–16 let před diagnózou demence (Amieva et al., 2008; Verlinden et al., 2016).

Pravděpodobnost, že osoby s SCD mohou mít počínající AN, se zvyšuje, pokud jsou přítomny příznaky zahrnuté v tzv. SCD *plus* kritériích (Jessen et al., 2014). Tyto příznaky budou popsány v podkapitole 1.3.3 „Preklinické stádium Alzheimerovy nemoci“. Obecně pro časnou identifikaci osob s počínajícím neurodegenerativním onemocněním je důležité osoby se subjektivními stížnostmi zachytávat k dlouhodobému sledování a opakovanému komplexnímu vyšetření kognitivních funkcí neuropsychologickou testovou baterií, na základě kterého je možné prokázat zhoršování kognice v čase (Jessen et al., 2020).

### **1.3 Alzheimerova nemoc**

AN je nejčastějším neurodegenerativním onemocněním a nejčastější příčinou demence. Při tomto onemocnění dochází na počátku typicky k poškození struktur hipokampů umístěných v mediálních oblastech temporálních laloků, což se klinicky manifestuje časnou poruchou recentní paměti. Jde o narušení epizodické paměti, kdy jedinec má obtíže s uložením nových informací do dlouhodobé paměti i s jejich vybavností a zapomíná tak především nedávné události – starší vzpomínky naopak zůstávají dlouho zachovány. Náповěda či vodítka při vybavování přitom nepomáhají. Postupně pak dochází k poškození parietálních a frontálních oblastí mozku, kdy se objevují obtíže s řečí (anomie) a poruchy zrakově-prostorových a exekutivních funkcí (Dubois et al., 2016; Hort et al., 2019; Rusina & Franková, 2020; Sperling et al., 2011).

V až 25 % případů se může vyskytnout atypická klinická prezentace AN, a to vizuální varianta, jazyková varianta, frontální varianta nebo kortikobazální syndrom (Dubois et al., 2014; McKhann et al., 2011). Vizuální varianta (tzv. posteriorní kortikální atrofie) se manifestuje poruchami zrakově-prostorových funkcí, přítomna může být např. vizuální agnózie, hemianopsie či optická ataxie (Crutch et al., 2012). Jazyková varianta (tzv. logopenická afázie) se projevuje obtížemi v opakování vět při relativním zachování spontánní exprese řeči, vyskytují se ale také četné zárazy v řeči a hledání slov (Gorno-Tempini et al., 2011). Při frontální variantě je přítomna exekutivní dysfunkce s narušenou schopností uvažování a řešení problémů (Ossenkoppele et al., 2015). Kortikobazální syndrom je kombinací frontálních poruch s apraxií a narušením hybnosti (Constantinides et al., 2019). Při

všech těchto netypických variantách AN je však stále přítomno výrazné narušení epizodické paměti (Rusina & Franková, 2020).

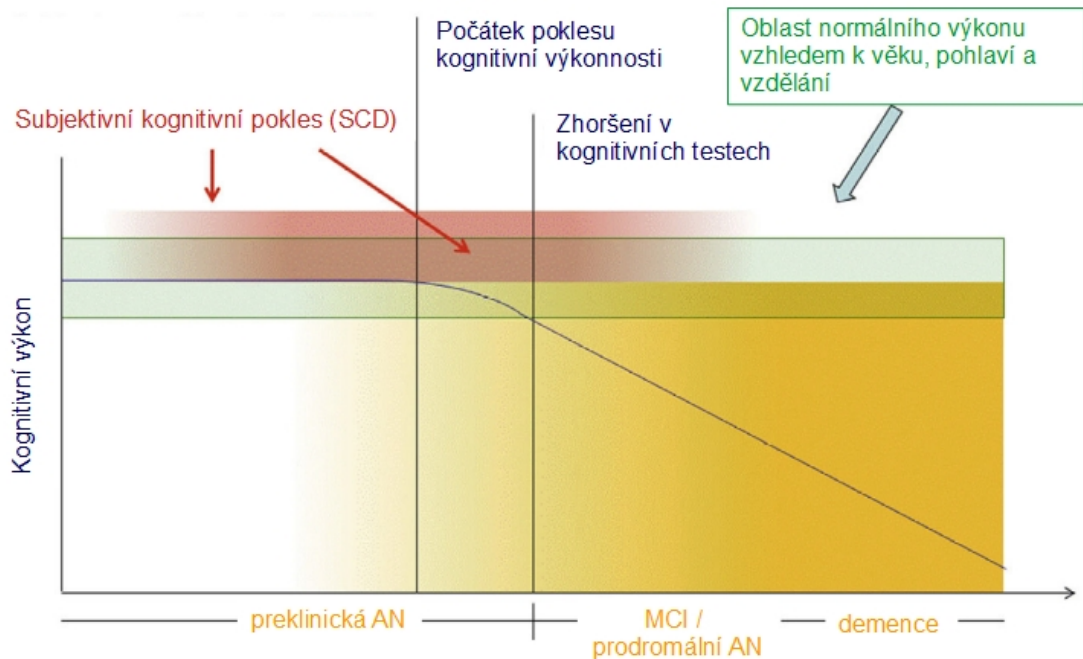
Dříve byla AN definována pouze na základě klinických symptomů, v současnosti je příklon ke zpřesňování diagnózy pomocí využívání biologických kritérií neboli tzv. biomarkerů, které dokládají neuropatologický proces. Biomarkery jsou u AN rozděleny do tří skupin v rámci tzv. systému AT(N) dle patologického procesu, který popisují: ukládání beta amyloidu (A), patologie tau proteinu (T) a neurodegenerace (N) (Jack et al., 2018). Beta amyloid se při AN akumuluje v mozku ve formě tzv. senilních plaků, což je možné zjistit analýzou mozkomíšního moku nebo zobrazením amyloidovou pozitronovou emisní tomografií (PET). Tau protein se akumuluje ve své hyperfosforylované formě jako tzv. neurofibrilární klubka. Tento jev se prezentuje jako zvýšená hladina fosforylovaného tau v mozkomíšním moku nebo se zobrazí pomocí tau PET. Jako biomarker neurodegenerace se užívá např. hladina celkového tau v mozkomíšním moku, hypometabolismus určitých oblastí mozku na PET nebo atrofie na magnetické rezonanci (MRI). Jack et al. (2018) v revidovaných kritériích uvádí, že nejspecifičtějšími biomarkery pro AN jsou beta amyloid a tau protein. Biomarker beta amyloidu navíc představuje nejčasnější detektor Alzheimerových změn v mozku, je možné ho zaznamenat již asi 20 let před diagnózou demence (R. J. Bateman et al., 2012). Neurodegenerace naopak není pro AN specifická a užívá se pro určení závažnosti onemocnění, ale nikoli pro definování přítomnosti AN (Jack et al., 2018).

Užití biomarkerů je však zatím doporučováno pouze pro výzkumné účely a nikoli do klinické praxe, jelikož zatím nejsou dostatečně prozkoumány, jejich získání je nákladné a invazivní a zároveň v klinické praxi může být obtížné tyto údaje získat. I s biomarkery se zároveň stále jedná o pravděpodobnostní kontext, jelikož s jistotou je možné AN potvrdit až biopsií mozku post mortem (Jack et al., 2018; Sperling et al., 2011). Jak v klinické praxi, tak ve výzkumných studiích je přítom nadále možné pracovat s klinicky definovanými syndromy (M. S. Albert et al., 2011; Jack et al., 2018).

V rámci kontinua AN, které zahrnuje klinický i biologický vývoj onemocnění, je možné rozlišovat preklinické stádium (Dubois et al., 2016; Sperling et al., 2011), prodromální stádium, resp. stádium MCI při AN (M. S. Albert et al., 2011) a stádium demence při AN (McKhann et al., 2011). Toto kontinuum je zobrazeno v Obrázku 2. Uvedená stadia a jejich kritéria budou stručně vymezena v následujících podkapitolách.

## Obrázek 2

### Progrese patologie a klinických stádií Alzheimerovy nemoci



Poznámka. Převzato a upraveno dle Jessen et al. (2014).

### 1.3.1 Demence při Alzheimerově nemoci

Autoři McKhann et al. (2011) definovali klinická a výzkumná kritéria pro diagnózu demence při AN. Jelikož AN je možné prokázat až post mortem, hovoří se zde o míře pravděpodobnosti, že jde etiologicky o demenci při AN. Dle splněných kritérií je možné klasifikovat demenci jako pravděpodobnou AN nebo možnou AN, případně obojí také se zahrnutím průkazu patofyziologického procesu typického pro AN. Klinická kritéria jsou následující:

- pravděpodobná demence při AN: demence, pozvolný začátek, pozvolná progresse (během měsíců či let), zhoršování kognice, deficit v jedné z kognitivních domén (i objektivním testováním) – typicky amnestický, ale i neamnestický (pro atypickou variantu AN); pravděpodobnost AN dále zvyšuje prokázaná přítomnost genetické mutace typické pro AN (v amyloidovém prekurzorovém proteinu nebo v proteinech presenilin-1 nebo presenilin-2);
- možná demence při AN: chybí typický počátek a progresse nebo jsou přítomny i symptomy typické pro jinou etiologii demence.

Do výzkumných kritérií jsou zahrnuta kritéria stanovená pro biomarkery, jejichž pozitivita dále zvyšuje pravděpodobnost, že se jedná o AN (McKhann et al., 2011).

### **1.3.2 Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci**

Pravděpodobnost syndromu MCI při AN (angl. *MCI due to AD*) je také odstupňována dle splněných kritérií (M. S. Albert et al., 2011). Základní klinická kritéria zahrnují:

- stížnosti na změnu kognice referované pacientem, blízkou osobou nebo klinikem;
- objektivní průkaz narušení v jedné nebo více kognitivních doménách, typicky zahrnující postižení paměti;
- zachování nezávislosti v aktivitách denního života;
- bez demence;
- pokud je možné doložit, tak přítomnost dlouhodobého poklesu kognice.

Pravděpodobnost, že se jedná o MCI při AN, pro výzkumné účely opět dále zvyšuje pozitivita biomarkerů AN (M. S. Albert et al., 2011).

### **1.3.3 Preklinické stádium Alzheimerovy nemoci**

Preklinické stádium AN je dlouhé asymptomatické období, kdy jsou v mozku již přítomny neuropatologické známky AN, ale jedinec ještě nemusí pociťovat žádné kognitivní obtíže a v neuropsychologických testech dosahuje výkonů srovnatelných s populací stejného věku a vzdělání. Přítomnost patologie v mozku je možné zjistit pomocí biomarkerů, které preklinické stádium AN definují (popsáno v podkapitole 1.4 „Alzheimerova nemoc“). Toto období může trvat i desetiletí a při běžném klinickém vyšetření je kvůli absenci symptomů obtížně odhalitelné (Dubois et al., 2016; Jack et al., 2013; Jessen et al., 2014; Sperling et al., 2011).

V pozdní fázi tohoto stádia mohou mít některé osoby subjektivní stížnosti na kognici, kdy u sebe reflektují změny oproti jejich předchozí výkonnosti (obecně popsáno v podkapitole 1.2.3 „Subjektivní kognitivní pokles“). Pro jejich zachycení byl vytvořen koncept *SCD plus*, který popisuje příznaky zvyšující pravděpodobnost, že se jedná právě o preklinické stádium AN (Jessen et al., 2014). Tyto příznaky jsou:

- subjektivní zhoršení v oblasti paměti, spíše než v ostatních kognitivních doménách;
- začátek *SCD* v posledních 5 letech;
- začátek *SCD* ve věku 60 let a více;
- obavy spojené s *SCD*;

- hodnocení svého výkonu jako horšího ve srovnání s vrstevníky.

Dále pokud je možné získat i následující informace, tak podporujícími kritérii jsou:

- potvrzení kognitivního poklesu blízkou osobou;
- přítomnost genotypu apolipoprotein E (APOE)  $\epsilon 4$ ;
- pozitivní biomarkery, které definují preklinickou AN.

K těmto originálním kritériím z roku 2014 byla v roce 2020 (Jessen et al., 2020) přidána ještě dvě kritéria, a to:

- stížnosti přetrvávající v čase
- a vyhledání lékaře kvůli těmto stížnostem.

Další možností, která může přispět k zachycení osob v riziku rozvoje AN v predementních stádiích, je zjišťování přítomnosti tzv. neuropsychiatrických symptomů (NPS). Tyto symptomy se mohou vyskytovat právě v časných stádiích ještě před rozvojem kognitivního deficitu a mohou tak významně přispět k časné diagnostice neurodegenerativních onemocnění. Tomuto tématu je věnována další kapitola.

## 2 Neuropsychiatrické symptomy ve starším věku

Jak bylo popsáno v předchozí kapitole, pro diagnostiku časných stádií neurodegenerativních onemocnění je klíčová diagnostika poruch kognitivních funkcí. V posledních dvou dekádách se však pozornost výzkumníků zaměřuje čím dál více také na NPS. Ty označují změny v oblasti nálady, chování a osobnosti, jako jsou např. depresivita, iritabilita či nevhodné sociální chování. Jsou často přítomné ve stádiu demence, kdy alespoň jeden NPS se vyskytuje u 56–98 % pacientů (Cerejeira et al., 2012; Lyketsos et al., 2002; Steinberg et al., 2008). Dříve byly spojované pouze s tímto stádiem, byly také označovány jako behaviorální a psychologické symptomy demence (angl. *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*). Ukazuje se však, že tyto symptomy se mohou vyskytovat již v časných stádiích neurodegenerativních onemocnění – ve stádiu MCI byly popsány u 35–75 % pacientů (Apostolova & Cummings, 2008; Monastero et al., 2009). Dokonce se vyskytují u 18–30 % kognitivně zdravých starších osob, přičemž u některých z nich mohou představovat první klinické projevy AN a předcházet nástup prvních zachytitelných kognitivních obtíží (Apostolova & Cummings, 2008; Geda et al., 2008; Wise et al., 2019).

NPS je důležité se zabývat hned z několika důvodů. Jejich výskyt je spojen s rychlejší progresí do stádia těžké demence a dřívějším úmrtím pacienta (M. E. Peters et al., 2015), jsou často hlavním důvodem zhoršení soběstačnosti pacientů, pociťované zátěže pečovateli a nejčastějším důvodem přesunu pacienta do institucionální péče (Cerejeira et al., 2012; Shin et al., 2005). Pacientům s těmito příznaky navíc bývá často mylně diagnostikováno primárně psychiatrické onemocnění (jako např. deprese, bipolární afektivní porucha či schizofrenie), což může vést ke zpoždění zahájení odpovídající léčby a k poškození těchto pacientů (Woolley et al., 2011). Jejich včasné zachycení naopak může přispět k časně diagnostice neurodegenerativního onemocnění (Apostolova & Cummings, 2008; Gallagher et al., 2017).

V dalších podkapitolách budou nejprve popsány konkrétní nejčastější NPS a jejich specifika, a to jak ve stádiu demence, tak především v predementních stádiích, kam se pozornost výzkumů přesunula teprve nedávno. Dále budou představeny neurobiologické koreláty těchto symptomů a nakonec také nová diagnostická kategorie vytvořená pro zlepšení možností diagnostiky v souvislosti s NPS.

## 2.1 Neuropsychiatrické symptomy

Změny v náladě, chování a osobnosti lze zkoumat jako přítomnost komplexního psychiatrického syndromu, nebo jako přítomnost jednotlivých symptomů. Některé studie hledají souhrnné kategorie, do kterých by bylo možné jednotlivé symptomy seskupit (Cerejeira et al., 2012). Jiné studie se věnují definování diagnostických kritérií pro psychiatrické syndromy přítomné specificky u neurodegenerativního onemocnění, jelikož se ukazuje, že obecná kritéria dle klasifikací nemocí nemusí odpovídat manifestaci daného syndromu u těchto osob. To se týká např. syndromu deprese (Olin et al., 2002), apatie (Miller et al., 2021) nebo psychózy (Fischer et al., 2020) u AN. Nejčastěji se však výzkumy NPS u neurodegenerativních onemocnění zabývají přítomností jednotlivých symptomů, i následující text tedy bude zaměřen především na jednotlivé symptomy, nikoli na přítomnost celých syndromů.

Mezi nejčastější NPS, které jsou ve studiích uváděny a zkoumány, patří poruchy nálady (depresivita, úzkostnost, iritabilita), apatie, agresivita, desinhibice či halucinace a bludy. Dále mohou být přítomné i poruchy spánku, aberantní motorické chování (zvýšená bezúčelná motorická aktivita, jako např. neustálé přeskládávání věcí ve skříni) či poruchy příjmu potravy (Y. Chen et al., 2021; Gallagher et al., 2017; Geda et al., 2013; Ismail et al., 2016).

Některé NPS mohou mít svá specifika ve svém projevu u starších osob. Deprese se ve stáří a obzvláště u demence neprojevuje jinak typickými pocity smutku, bezmoci a ztrátou sebevědomí, ale spíše anhedonií, iritabilitou, somatickými stížnostmi, psychomotorickým zpomalením či stížnostmi na paměť (Fiske et al., 2009). Může být obtížné odlišit depresi od apatie, jelikož u obojího je také typická ztráta motivace a zacíleného chování, mohou se však objevit nezávisle na sobě. Rozlišujícím znakem je, že u apatie není v souvislosti se ztrátou motivace přítomna dysforie a negativní myšlenky (Cerejeira et al., 2012; Gallagher et al., 2017). Apatie se může vyskytnout také sekundárně jako neschopnost plánovat kvůli kognitivnímu deficitu (Sherman et al., 2018).

Bludy a halucinace u demencí obsahují často persekční témata či misidentifikace, např. někoho z příbuzných v domě může pacient považovat za zloděje či odraz v zrcadle může považovat za reálnou osobu v místnosti (Cerejeira et al., 2012; Gallagher et al., 2017; Geda et al., 2013). Halucinace jsou u neurodegenerativních onemocnění většinou zrakové (obzvláště u LBD), mohou být ale i sluchové, čichové nebo taktilní. Může být obtížné tyto

symptomy u neurodegenerativního onemocnění odlišit od jiných kognitivních symptomů, jako jsou dezorientace či konfabulace, které jsou u demence také časté (Gallagher et al., 2017).

Poruchy spánku se mohou vyskytovat například jako obtíže s usínáním či udržením spánku, nekvalitní spánek a následné odpolední „šlofiky“, narušení či přetočení cirkadiánního rytmu nebo obstrukční spánková apnoe (Geda et al., 2013). Může se také vyskytovat porucha chování v REM spánku, kdy u pacienta chybí jinak fyziologicky přítomná svalová atonie a dochází tak k přehrávání snů v podobě prudkých pohybů či vokalizací. Sny bývají nepříjemné a velmi živé, v jejich průběhu může dojít i ke zranění pacienta nebo jeho spolunocležníka. Poruchy spánku přitom mohou mít s neurodegenerativním onemocněním obousměrný vztah – insomnie může být symptomem neurodegenerace, ale narušení spánku může také naopak ovlivňovat kognitivní funkce. Navíc spánek může být narušen i medikací či jinými NPS (jako např. úzkostnost, depresivita) či situačně nedostatkem stimulace během dne (Geda et al., 2013).

Změny v náladě, chování a osobnosti jsou typické, výrazné a časné u onemocnění typu FTLD, konkrétně u jeho behaviorální varianty (bvFTD; Rascovsky et al., 2011). NPS byly proto zpočátku spojovány především s tímto onemocněním (Ismail et al., 2016). Postupně se však ukázalo, že tyto symptomy jsou časté i u jiných onemocnění včetně AN. Pro etiologicky různá onemocnění jsou typické různé NPS a také v jednotlivých stádiích se symptomy mohou lišit (Cerejeira et al., 2012; Y. Chen et al., 2021). V následujících dvou podkapitolách je popsáno, jaké NPS jsou typické pro AN a jaké pro další neurodegenerativní onemocnění, a to jednak ve stádiu demence a jednak v predementních stádiích.

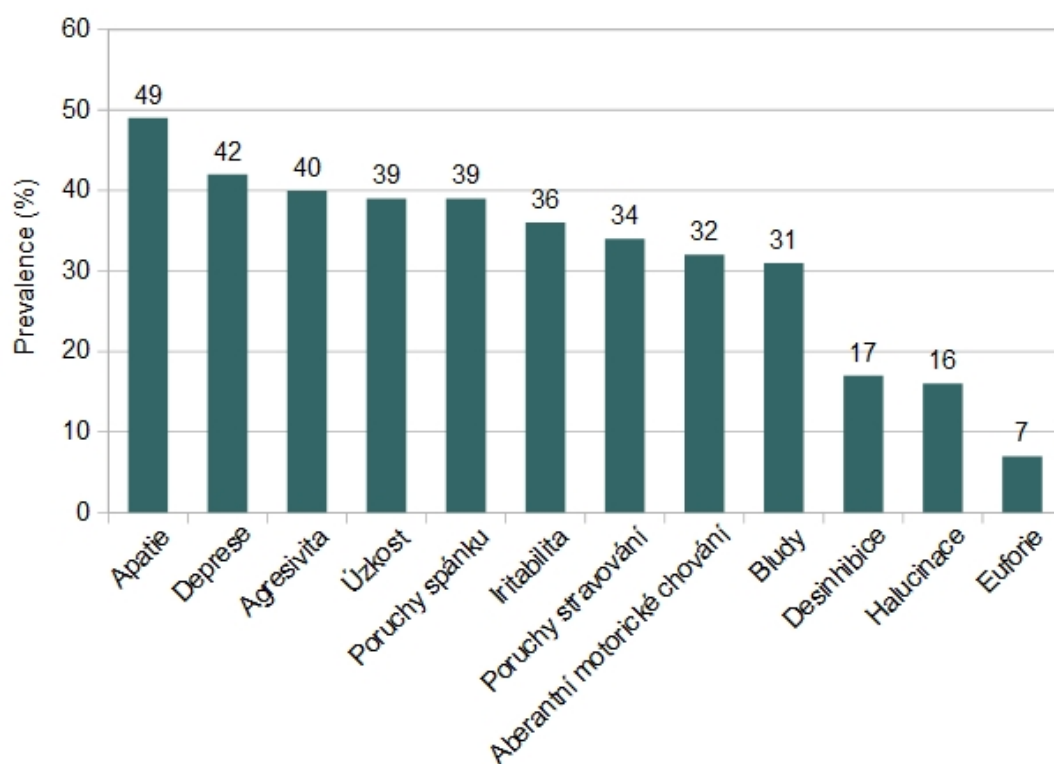
### **2.1.1 Neuropsychiatrické symptomy u demence**

NPS jsou ve stádiu demence jedním z hlavních symptomů bez ohledu na etiologii onemocnění. Alespoň jeden NPS se v tomto stádiu vyskytuje u 56–98 % pacientů, zároveň se však také často kombinují (Cerejeira et al., 2012; Lyketsos et al., 2002; Steinberg et al., 2008). S postupnou progresí onemocnění se jejich prevalence i závažnost zvyšuje (Cerejeira et al., 2012; Lyketsos et al., 2002; Steinberg et al., 2008). NPS jsou proto také součástí nových konsenzuálních kritérií pro diagnostiku demence jakékoli etiologie (McKhann et al., 2011). Některé symptomy jsou uvedeny specificky v kritériích konkrétních neurodegenerativních onemocnění, jak bude popsáno dále (McKeith et al., 2017; Rascovsky et al., 2011).

Dle metaanalýzy (Zhao et al., 2016) byly nejčastějšími NPS ve stádiu demence apatie, deprese, agresivita, úzkostnost, poruchy spánku a iritabilita. Naopak vzácnými symptomy byly desinhibice, halucinace a euforie. Prevalence jednotlivých symptomů se přitom napříč jednotlivými studiemi poměrně liší, což ovlivňuje heterogenita v proměnných jako délka trvání nemoci, typ zvolené populace (klinická či běžná populace), zvolený měřicí instrument i definice daného symptomu a MCI (Sherman et al., 2018; Zhao et al., 2016). Prevalence jednotlivých symptomů je zobrazena v Grafu 1.

### Graf 1

*Prevalence neuropsychiatrických symptomů u demence při Alzheimerově nemoci*



*Poznámka.* Převzato a upraveno dle Zhao et al. (2016).

Co se týče výskytu těchto symptomů dle závažnosti demence, ve stádiu lehké demence při AN se objevují bludy a poruchy příjmu potravy, s progresí do středně těžké a těžké demence se přidávají halucinace, desinhibice, euforie, aberantní motorické chování a agitovanost či agresivita (Cerejeira et al., 2012; Y. Chen et al., 2021). Celkově jsou NPS s progresí demence častější a závažnější – výjimkou jsou depresivní symptomy, jedním z vysvětlení může být ztráta náhledu na obtíže (Cerejeira et al., 2012). Psychóza, agresivita

a přítomnost alespoň jednoho NPS vysoké závažnosti jsou spojeny s rychlejší progresí do těžké demence a spolu s afektivními symptomy také s dřívějším úmrtím (M. E. Peters et al., 2015). V některých studiích se objevují i rozdíly mezi pohlavími, přičemž u mužů se vyskytuje ve větší míře agresivita, aberantní motorické chování, iritabilita, desinhibice a apatie a u žen spíše depresivita, úzkostnost a slovní agitovanost (Cerejeira et al., 2012; Geda et al., 2014).

Z dalších etiologií syndromu demence jsou NPS nejčastěji popisovány u bvFTD, LBD a vaskulární demence (VaD). Ve srovnání demence při AN s VaD se ukazuje, že u VaD je vyšší prevalence a závažnost depresivity a úzkostnosti, stejný poměr psychotických symptomů a naopak méně závažné je aberantní motorické chování. Symptomy u VaD však mohou být velmi variabilní s ohledem na variabilitu možného cévního poškození (Cerejeira et al., 2012).

U LBD je ve srovnání s demencí při AN vyšší prevalence bludů (až 80 %) a halucinací (až 60 %), které jsou většinou vizuální. Tyto symptomy jsou také více perzistentní v průběhu progresu nemoci oproti AN (Cerejeira et al., 2012). V konsenzuálních diagnostických kritériích pro LBD jsou mezi hlavními klinickými kritérii zahrnuty vizuální halucinace a poruchy chování ve spánku. Tyto symptomy se objevují časně a mohou i předcházet kognitivnímu poklesu. Jako další NPS podporující diagnózu LBD jsou uvedeny hypersomie, halucinace v dalších modalitách, bludy, apatie, úzkostnost a depresivita (McKeith et al., 2017).

U bvFTD bývají změny v osobnosti a sociálním chování velmi výrazné, ve srovnání s demencí při AN jsou zde častější změny v příjmu potravy, desinhibice, aberantní motorické chování, stereotypní a ritualizované chování a sociálně nevhodné chování (Cerejeira et al., 2012). Tyto symptomy jsou také součástí diagnostických kritérií pro bvFTD: časná behaviorální desinhibice (sociálně nepřiměřené chování, ztráta společenského taktu, impulzivita), apatie či netečnost, ztráta empatie či sympatie k druhým lidem (lhostejnost vůči potřebám a pocitům druhých, snížený sociální zájem), stereotypní či ritualizované chování (repetitivní pohyby, stereotype v řeči) a hyperoralita či změny ve stravování (změna preference v jídle, nadměrná konzumace jídla, alkoholu či cigaret, zkoumání předmětů ústy nebo pojídání nejedlých věcí). Nejčastěji z nich se přitom u osob s demencí a post mortem potvrzenou patologií FTLD vyskytovala apatie (84 %) a desinhibice (76 %), nejméně často hyperoralita (59 %) (Rascovsky et al., 2011; Rusina et al., 2021).

## 2.1.2 Neuropsychiatrické symptomy u predementních stádií

V současné době je již mnoha studiemi prokázáno, že nově vzniklé NPS ve stáří mohou značit počínající neurodegenerativní onemocnění a že se vyskytují už v prodromálních a preklinických stádiích (Gallagher et al., 2017). Ve vzorku 1998 kognitivně zdravých osob starších 60 let, kterým byla později diagnostikována MCI nebo demence, byly NPS přítomné u 55 % již před rozvojem kognitivního deficitu bez ohledu na etiologii. U dalších 24 % osob se NPS objevily ve stádiu MCI, před diagnózou demence (Wise et al., 2019). V dalších studiích je pak zjištěná prevalence NPS u kognitivně zdravých 18–30 % (Apostolova & Cummings, 2008; Geda et al., 2008) a ve stádiu MCI 35–75 % (Apostolova & Cummings, 2008; Monastero et al., 2009).

Z hlediska prevalence jednotlivých NPS v predementních stádiích AN jsou nejčastější afektivní symptomy. Prevalence depresivní symptomatiky v MCI je 40–50 % (Gallagher et al., 2017; Geda et al., 2013; Wise et al., 2019) a je to také nejčastější NPS před diagnózou MCI (24 %) (Wise et al., 2019). Apatie je přítomna asi u 15–40 % pacientů s MCI (Gallagher et al., 2017; Geda et al., 2013; Sherman et al., 2018; Wise et al., 2019), u kognitivně zdravých je přítomna do 7 % (Geda et al., 2013; Sherman et al., 2018). Dalšími častými NPS v predementních stádiích AN jsou iritabilita (38 %), poruchy nočního chování (34 %), úzkostnost (33 %), změny ve stravování (28 %) a agitovanost (26 %). Bludy a halucinace jsou naopak v predementních stádiích AN vzácné ( $\leq 3$  %) a objevují se zpravidla až ve stádiu demence, méně častá je také desinhibice (12 %) a euforie (4 %) (Y. Chen et al., 2021; Gallagher et al., 2017; Wise et al., 2019).

Ukazuje se také, že nově vzniklé NPS u kognitivně zdravých osob i u pacientů s MCI souvisí s vyšším rizikem rozvoje a progresu kognitivního deficitu a mohou tak predikovat konverzi pacientů do syndromu MCI či demence (Creese et al., 2019; Geda et al., 2014; Ismail et al., 2016; Taragano et al., 2018). Pacienti s NPS progredují rychleji oproti pacientům bez NPS, ať už tyto symptomy reportují sami v sebehodnocení nebo je reportuje blízká osoba (Rosenberg et al., 2013). V jedné studii se ukázalo, že u jedinců, kteří byli kognitivně zdraví alespoň pět dalších let, byla prevalence NPS 24 %, zatímco u osob s progresí do MCI nebo demence byla prevalence NPS v roce předcházejícím diagnózu MCI 45 % a v roce předcházejícím diagnózu demence 60 % (Wise et al., 2019). Z těch, kdo rozvinuli demenci při AN, 30 % reportovalo NPS ještě před MCI a 42 % rozvinulo NPS ve stádiu MCI. U LBD,

VaD i bvFTD rozvinuly NPS před kognitivními změnami přibližně dvě třetiny osob (Wise et al., 2019).

Co se týče konkrétních symptomů, ve studiích se nejčastěji ukazuje, že nejvíce jsou s rizikem progresu z MCI do demence při AN spojeny depresivita (Gallagher et al., 2017; Geda et al., 2013; Singh-Manoux et al., 2017; Wise et al., 2019), apatie (Geda et al., 2014; Sherman et al., 2018) a úzkostnost (Gallagher et al., 2011; Palmer et al., 2007). V jedné studii se například ukázalo, že přítomnost apatie u aMCI zvýšila riziko progresu do demence při AN sedmkrát v porovnání s aMCI bez apatie (Palmer et al., 2010). U depresivních symptomů bylo u pacientů s MCI přidáno riziko rozvoje demence 30 % (Rosenberg et al., 2013). Stejně symptomy predikují také riziko rozvoje MCI – v jedné studii byly zjištěny sestupně dle míry rizika tyto symptomy: agitovanost, apatie, úzkostnost, iritabilita a depresivita (Geda et al., 2014).

Ukazuje se, že rozdílná je také prevalence jednotlivých NPS u aMCI a naMCI (Fischer & Agüera-Ortiz, 2018; Rozzini et al., 2008). Jelikož aMCI s větší pravděpodobností progreduje do demence při AN, zatímco naMCI progreduje spíše do demence jiných etiologií (Mariani et al., 2007; Petersen, 2004), různé NPS mohou dle toho také predikovat rozvoj AN nebo jiné neurodegenerace. Například desinhibice nebo poruchy chování ve spánku jsou prediktorem naMCI, nikoli aMCI (D. R. Bateman et al., 2020; Geda et al., 2014). Desinhibice je přitom časným symptomem u bvFTD (Rascovsky et al., 2011) a poruchy chování ve spánku se časně vyskytují u LBD, podobně jako halucinace (Fischer & Agüera-Ortiz, 2018; Geda et al., 2013; McKeith et al., 2017). Depresivita oproti tomu predikuje signifikantně více aMCI, může tedy naopak souviset s progresí do AN (Geda et al., 2014), stejně jako je tomu u apatie (Palmer et al., 2010; Sherman et al., 2018) či agitovanosti a iritability (D. R. Bateman et al., 2020).

## **2.2 Neurobiologické koreláty neuropsychiatrických symptomů**

Ve studiích (Gallagher et al., 2017; Geda et al., 2013) jsou popisovány celkem čtyři možné způsoby spojující NPS s MCI u AN nebo s demencí. Prvním z nich je etiologická cesta, kdy NPS svým působením na mozek mohou kauzálně vést k symptomatice AN. Další možností je, že NPS nejsou kauzálně spojeny s AN, ale je zde třetí faktor, který způsobuje AN i NPS. Dále NPS mohou vzniknout jako důsledek přítomné alzheimerovské patologie v mozku, a to buď jako nepřímý důsledek v podobě psychologické reakce na kognitivní

pokles, který může vyvolat např. depresi či úzkost (dokud má pacient na kognitivní pokles náhled), nebo jako přímý důsledek, tedy nekognitivní manifestace AN, kdy NPS jsou přímo způsobené poškozením určitých částí mozku. Nakonec může jít také o interakci mezi NPS a biologickými faktory (např. APOE  $\epsilon$ 4), která vede k AN. Tyto mechanismy se přitom vzájemně nevylučují a mohou tak vznikat různé kombinace.

V současnosti se výzkumy přiklánějí k tomu, že NPS nejsou jen reakcí na narušení kognice přítomné u neurodegenerace, ale spíše jsou (stejně jako kognitivní obtíže) přímo způsobené patologickými změnami v mozku. Ukazuje se, že zatímco nově vzniklé a přetrvávající NPS zvyšují riziko rozvoje demence, depresivní symptomy či jiné psychiatrické onemocnění přítomné již v mladším věku s tímto rizikem spojeny nejsou (Singh-Manoux et al., 2017; Tapiainen et al., 2017). Bylo také zjištěno, že asi 70 % pacientů ve starším věku s tzv. pseudodemencí, kdy se má za to, že kognitivní deficit je způsoben depresivním onemocněním a měl by být teoreticky reverzibilní, nakonec stejně rozvine neurodegenerativní onemocnění (Brodaty & Connors, 2020; Sáez-Fonseca et al., 2007). Tato zjištění podporují hypotézu, že tyto symptomy jsou přímým projevem neurodegenerativních onemocnění již v predementních stádiích, a nikoli pouze nezávislým rizikovým faktorem rozvoje demence.

Geda et al. (2013) popisují tři hlavní neurobiologické modely NPS u AN. První z nich se týká narušení fronto-subkortikálních okruhů (např. dorzolaterální či orbitofrontální okruh), kdy narušení jakékoli části těchto okruhů může způsobit NPS. Dalším modelem je narušení kortiko-kortikálních sítí, jednou z nichž je např. síť zahrnující hipokampus a amygdalu, která ovlivňuje a propojuje paměť a emoce. Třetím modelem je narušení monoaminergního systému, kdy ke vzniku NPS (např. deprese) může přispět narušení drah neuronů produkujících serotonin či dopamin.

V různých studiích se ukazují oblasti mozku, které jsou často narušeny nespécificky u přítomnosti vícero NPS, i oblasti narušené specificky u jednotlivých symptomů. Napříč symptomy obecně bývá narušeno nejčastěji anteriorní cingulum a prefrontální kortex, obzvláště orbitofrontální kortex. Specifické narušení bylo pozorováno v cingulo-subkortikálním okruhu u apatie, ve fronto-limbickém okruhu u deprese či v okruhu amygdaly u úzkosti (Cerejeira et al., 2012; Y. Chen et al., 2021). Dále budou popsány nejčastěji narušené oblasti u jednotlivých symptomů.

Nejvíce pozornosti je ve výzkumech neurobiologických korelátů NPS věnováno apatii, která patří mezi nejčastější NPS u AN ve stádiu demence a u které jsou nejkonzistentnější výsledky napříč studiemi. S apatií u AN je nejčastěji spojena léze a hypometabolismus v anteriorním cingulu a v oblastech frontálního kortexu (především mediální orbitofrontální kortex), dále pak subkortikální změny v bazálních gangliích (např. ventrální striatum) či v mediálním thalamu. Jde o oblasti cingulo-subkortikálního okruhu, který zajišťuje normální motivační a na cíl orientované chování. Narušení těchto oblastí vede k narušení schopnosti rozhodování, exekutivních funkcí a k redukci iniciativy a senzitivity k odměně (Cerejeira et al., 2012; Y. Chen et al., 2021; Gallagher et al., 2017; Geda et al., 2013; Sherman et al., 2018).

U apatie i deprese se objevují strukturální i metabolické změny ve frontálním, temporálním a parietálním laloku. Depresivní symptomatika je však na rozdíl od apatie více asociovaná se změnami ve fronto-limbickém okruhu. Subkortikálně jsou to oblasti hipokampu, amygdaly, locus coeruleus, substantia nigra či hypothalamu (Cerejeira et al., 2012; Y. Chen et al., 2021; Geda et al., 2013).

Úzkostnost jako NPS je často spojena se změnami v entorhinálním kortexu a subkortikálně v amygdale, která je důležitá pro interpretaci informací ze smyslových systémů a z thalamu pro vyhodnocení rizika a případnou produkci reakce strachu a úzkosti. Komunikuje mimo jiné také s orbitofrontálním kortexem, který na základě těchto informací ve spojení s předchozími zkušenostmi iniciuje odpovídající copingové chování, případně s hypothalamem, který zajišťuje autonomní odpověď na vnímané nebezpečí (Y. Chen et al., 2021).

U agitovanosti a agresivity je uváděna atrofie v anteriorním cingulu a insule a změny metabolismu ve frontálním a temporálním kortexu včetně struktur hipokampu a amygdaly (D. R. Bateman et al., 2020; Cerejeira et al., 2012). Tyto oblasti souvisí s okruhy ovlivňujícími odhad nebezpečí a kontrolu reakcí. Jejich narušení může vést ke špatnému odhadu potenciálního nebezpečí, což může způsobit zvýšenou ostražitost, strach a přeceňování závažnosti rizika nebezpečí. To pak může vést k nadměrné emoční odezvě a reaktivitě pacienta v situacích nejistoty (D. R. Bateman et al., 2020).

Bludům a halucinacím byl ve studiích věnován již menší prostor, jelikož nejsou u AN tak časté jako předchozí uvedené NPS. Halucinace (nejčastěji vizuální) bývají spojeny s lézemi v okcipitálním laloku a s hypoperfuzí v parietálním laloku. Bludy jsou spojeny především

s lézí ve fronto-temporálních oblastech a s hypometabolismem v prefrontálním, temporálním a parietálním kortexu a v anteriorním cingulu (Cerejeira et al., 2012; Y. Chen et al., 2021).

### 2.3 Koncept mírné behaviorální poruchy

Dlouhou dobu byly NPS spojovány pouze se stádiem demence a v prodromálních stádiích se pracovalo s konceptem MCI, který popisuje pouze poruchy kognice a opomíjí změny v chování. Až v roce 2016 byla Mezinárodní alzheimerovskou společností (angl. *International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment – Alzheimer's Association* [ISTAART-AA]) publikována revidovaná kritéria pro mírnou behaviorální poruchu (angl. *Mild behavioral impairment* [MBI]), která svým zaměřením na změny v náladě, chování či osobnosti v prodromálních stádiích doplňuje koncept MCI (Ismail et al., 2016).

Původně byl koncept MBI vytvořen pro časnou identifikaci pacientů s bvFTD. Tento klinický syndrom se manifestuje časně právě behaviorálními symptomy (Liu et al., 2004), a tak byla snaha vytvořit taková kritéria, která to budou reflektovat a tyto pacienty zachytí už v prodromálním stádiu (de Mendonça et al., 2004; Taragano et al., 2008, 2009). Ukázalo se však, že NPS se mohou vyskytovat i u jiných neurodegenerativních onemocnění než u bvFTD. V původní studii od Taragana (Taragano & Allegri, 2003, citováno v Taragano et al., 2008) byli pacienti s NPS předcházejícími stížnosti na kognici sledováni po tři roky, kdy na konci mělo 36 % bvFTD, 28 % demenci při AN, 18 % VaD a 18 % demence dalších etiologií. Woolley et al. (2011) ve své studii zjistili, že z pacientů s bvFTD dostalo jako první psychiatrickou diagnózu 52,2 %, ale i např. 23,1 % pacientů s AN bylo nejprve diagnostikováno psychiatrickou diagnózou. Byla tedy vytvořena kritéria, která toto zohledňují (Ismail et al., 2016).

Kritéria ISTAART-AA pro MBI z roku 2016 (Ismail et al., 2016) oproti předchozím Taraganovým kritériím (Taragano et al., 2008) zahrnují široké spektrum NPS, které se mohou vyskytnout u etiologicky různých neurodegenerativních onemocnění. Měly by to být přetrvávající změny v chování a osobnosti, které se nově objevují v pozdějším věku (věk 50 let a více) a jsou rozděleny do pěti kategorií: poruchy motivace, poruchy nálady, poruchy kontroly impulzů, nevhodné sociální chování a poruchy percepce a obsahu myšlení. Tyto symptomy by měly způsobovat alespoň minimální obtíže v práci nebo v sociálním kontaktu, avšak pacient by měl být zcela soběstačný, neměla by tedy být zároveň diagnostikována demence, ani jiné psychiatrické onemocnění. Syndrom MCI je dle nových kritérií možno

diagnostikovat souběžně, ale není to podmínkou, MBI může být přítomna i před rozvojem kognitivního deficitu. Podkladem těchto změn je přitom předpokládána neurodegenerativní etiologie. Kompletní diagnostická kritéria syndromu MBI jsou uvedena v Tabulce 1.

### **Tabulka 1**

#### *Diagnostická kritéria pro mírnou behaviorální poruchu*

- 
1. Změny v chování nebo osobnosti pozorované pacientem, pečovatelem nebo klinikem, s počátkem v pozdější fázi života (věk 50 let a více) 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.Pacient by měl mít zachovanou soběstačnost v každodenním fungování, s minimální pomocí či asistencí.
  3. Ačkoliv komorbidity mohou být přítomny, změny v chování nebo osobnosti nelze připsat jiné současné psychiatrické poruše (např. 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). Mírná kognitivní porucha může být diagnostikována současně s mírnou behaviorální poruchou.

---

*Poznámka.* Převezato a upraveno dle Matušková et al. (2020).

Ukazuje se, že přítomnost MBI souvisí s horším kognitivním výkonem, a to už u jedinců kognitivně zdravých (Ismail et al., 2021) – osoby splňující kritéria MBI dosahovaly horších výkonů v testech paměti a exekutivních funkcí, než osoby bez diagnózy MBI (Kassam et al., 2022). Dále se objevuje i souvislost s narušením pozornosti a pracovní paměti (Creese et al., 2019). MBI také predikuje progresi do MCI a demence různých etiologií (Ismail et al., 2021; Taragano et al., 2009, 2018). Jsou zkoumány i neurobiologické koreláty

MBI, kdy v této souvislosti se ukázala například větší atrofie mediálního temporálního laloku, a to především u symptomů apatie a poruchy kontroly impulzů u nedementní populace (Matuskova et al., 2021). Také se ukazuje souvislost MBI s dalšími biomarkery AN, a to jak s vyšší patologií beta amyloidu (Lussier et al., 2020), tak s patologií tau proteinu (Johansson et al., 2021) u osob v preklinickém stádiu AN. Studií zabývajících se souvislostmi MBI s biomarkery AN je však zatím málo a tato oblast není dostatečně prozkoumaná.

V souvislosti s konceptem MBI byl také vytvořen dotazník pro záchyt NPS v predementních stádiích, Dotazník mírné behaviorální poruchy (angl. *Mild Behavioral Impairment-Checklist* [MBI-C]; Ismail et al., 2017). Koncept MBI operacionalizuje a standardizuje zjišťování NPS u starších osob a tento dotazník byl vytvořen tak, aby zachytil všechny symptomy v souladu s kritérii MBI. O možnostech měření NPS pojednává následující kapitola, kde bude blíže popsán i tento dotazník.

### 3 Hodnocení neuropsychiatrických symptomů

Pro hodnocení NPS existuje poměrně velké množství různých metod. Tyto symptomy lze hodnotit na základě pozorování a strukturovaného rozhovoru s pacientem a/nebo pečovatelem nebo pomocí standardizovaných dotazníků a škál. Ty mohou být jednodimenzionální, tedy cílené na specifickou oblast symptomů (např. depresivní symptomy), nebo vícedimenzionální, tedy komplexně zachycující širší spektrum symptomů. Také mohou být určeny k sebesouzení pacientem nebo k posouzení pečovatelem či klinikem, případně mohou zahrnovat všechny tři varianty. Dotazníky pro pacienty jsou přitom zaměřené spíše na jejich prožívání, zatímco dotazníky pro blízké osoby hodnotí spíše objektivně pozorovatelné chování. Tato různorodost způsobuje obtížnou srovnatelnost různých výzkumů a přispívá také k výrazným rozdílům v odhadech prevalence NPS napříč jednotlivými studiemi. Objevují se proto také snahy o vytvoření komplexní škály, která bude využitelná pro široké spektrum studií.

V následujících podkapitolách budou nejprve popsány vybrané metody nejčastěji užívané ve výzkumu či klinické praxi pro zjišťování NPS u osob staršího věku, přičemž nejdříve budou uvedeny škály jednodimenzionální a následně škály komplexnější. Dvě samostatné podkapitoly jsou věnovány dvěma nejpoužívanějším metodám, které byly vytvořeny specificky pro zjišťování NPS u neurodegenerativních onemocnění s cílem zachytit široké spektrum symptomů, a to Neuropsychiatrickému inventáři (angl. *Neuropsychiatric Inventory* [NPI]) a dotazníku MBI-C.

#### 3.1 Vybrané metody hodnocení neuropsychiatrických symptomů

Jednodimenzionální škály se nejčastěji užívají pro zjišťování symptomů deprese a úzkosti. Pro měření depresivity ve vyšším věku se často používají sebesouzovací dotazníky Beckova škála deprese (angl. *Beck Depression Inventory–II* [BDI-II]; Beck et al., 1996) a Geriatrická škála deprese, zejména její zkrácená 15položková verze (angl. *Geriatric Depression Scale* [GDS-15]; J. I. Sheikh & Yesavage, 1986). BDI-II obsahuje 21 položek, kdy každá je hodnocena podle závažnosti na škále 0–3, přičemž vyšší skóre znamená těžší depresivitu (maximální skóre je 63). Hodnocení symptomů se má vztahovat k posledním dvěma týdnům. GDS-15 byla vytvořena specificky pro hodnocení depresivních symptomů u starších osob, je v ní tedy minimalizován počet somatických položek, jelikož ty mohou být

ve vyšším věku zkresleny přítomností četných somatických onemocnění. Zkrácená verze této škály obsahuje 15 položek, na které pacient odpovídá ano/ne podle toho, jak se cítil v posledním týdnu. Obě tyto škály mají dostupnou českou verzi. Pro pacienty s demencí se doporučuje škála *Cornell Scale of Depression in Dementia*, která obsahuje hodnocení pomocí rozhovoru klinika s pacientem i jeho blízkou osobou či pečujícím personálem (Alexopoulos et al., 1988), česká verze však nebyla validována. Pro hodnocení úzkostné symptomatiky se užívá nejčastěji Beckův inventář úzkosti (angl. *Beck Anxiety Inventory* [BAI]; Beck et al., 1988), dále Inventář geriatrické úzkosti (angl. *Geriatric Anxiety Inventory*; Pachana et al., 2007) či Dotazník úzkosti a úzkostlivosti (angl. *State-Trait Anxiety Inventory* [STAI]; Spielberger et al., 1983). Tyto metody jsou opět sebeposuzovací a mají českou verzi. BAI hodnotí symptomy za poslední měsíc, STAI hodnotí aktuální prožívanou úzkost a úzkostnost jako rys osobnosti.

Pro další symptomy se jednodimenzionální škály užívají klinicky i výzkumně méně často. Je možné jmenovat škály pro hodnocení apatie – nejčastěji *Apathy Evaluation Scale* (Marin et al., 1991) a její zkrácená verze *Starkstein Apathy Scale* (Starkstein et al., 1992), *Lille Apathy Rating Scale* (Sockeel, 2006) nebo *Apathy Inventory* (Robert et al., 2002). Pro hodnocení agitovanosti a agresivity existuje škála *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (Cohen-Mansfield, 1986) nebo *Overt Aggression Scale* (Yudofsky et al., 1986). Nakonec pro zjišťování psychotických symptomů u demence existuje jednodimenzionální škála *Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease* (Devanand et al., 1992). Ani jedna z těchto škál však nebyla dosud validována v češtině. Pro hodnocení uvedených symptomů se využívá spíše hodnocení jednotlivých domén v rámci komplexních metod.

Jednodimenzionální metody byly často vyvinuty a validovány pro pacienty s psychiatrickým onemocněním, nikoli specificky pro NPS u neurodegenerativního onemocnění. Část z nich byla vytvořena pro pacienty s neurodegenerativním onemocněním, ale ve fázi demence. Zároveň svým úzkým zaměřením pouze na jednu doménu NPS přináší pouze omezenou informaci. Proto vznikly i komplexní metody, které jsou zaměřené na širší škálu symptomů přítomných u neurodegenerativních onemocnění.

Jednou z nejpoužívanějších multidimenzionálních metod je škála *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease* (Reisberg et al., 1997, 2014), která byla vyvinuta specificky pro posouzení symptomů typických pro demenci při AN. Posuzovanými symptomy jsou: bludy, halucinace, narušení aktivity, agresivita, narušení cirkadiálního rytmu, poruchy

nálady a úzkosti a fobie. Jde o 25položkovou škálu, která byla užívána i ve farmaceutických studiích. Symptomy jsou hodnoceny blízkou osobou pacienta za období posledních dvou týdnů. Dále byly vyvinuty i další verze této škály, jedna z nich je např. určena pro rozhovor s pacientem (Auer et al., 1996). Žádná z verzí této metody však nemá český ekvivalent.

Další komplexní metodou posuzující NPS, která je v zahraničí i v Česku aktuálně jednou z nejužívanějších, je NPI. Tato metoda je považována za zlatý standard v diagnostice NPS u pacientů s demencí. Vzhledem k její významnosti o této metodě pojednává následující samostatná podkapitola.

### 3.2 Neuropsychiatrický inventář

Metoda NPI byla vytvořena za účelem zachycení širokého spektra změn v chování a osobnosti u osob s demencí. Oproti předchozím metodám je NPI zacílen přímo na osoby s neurodegenerativním onemocněním a hodnotí více typů NPS, včetně těch méně obvyklých pro AN (např. desinhibice). Přidanou hodnotou je také rozlišení mezi hodnocenou frekvencí a závažností symptomů a snaha o zkrácení času administrace.

Existuje několik verzí této metody. Původní verze byla publikována v roce 1994 (Cummings et al., 1994) a později byla rozšířena o další položky (Cummings, 1997). Tato originální verze (NPI) má formu strukturovaného rozhovoru klinika s blízkou osobou či pečovatelem pacienta. Dále byla vytvořena zkrácená verze (angl. *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire* [NPI-Q]) pro samostatné vyplnění blízkou osobou (Kaufer et al., 2000) nebo naopak rozšířená verze (angl. *Neuropsychiatric Inventory – Clinician* [NPI-C]) určená pro hodnocení expertním klinikem (de Medeiros et al., 2010). Existuje také verze uzpůsobená pro užití v pečovatelských domech (angl. *Neuropsychiatric Inventory – Nursing Home*; Wood et al., 2000). U NPI a všech jeho verzí byly prokázány dobré psychometrické vlastnosti (Cummings et al., 1994; de Medeiros et al., 2010; Kaufer et al., 2000; Wood et al., 2000). V Česku jsou dostupné oficiální překlady pro všechny verze NPI.

NPI hodnotí 12 domén NPS: bludy, halucinace, dysforie, úzkost, agitovanost, euforie, desinhibice, iritabilita, apatie, aberantní motorické chování a později přidané změny nočního chování a změny ve stravování. U každé z těchto domén je nejdříve položena screeningová otázka na obecnou přítomnost symptomu v posledním měsíci. Pokud blízký odpoví na tuto otázku kladně, odpovídá následně i na dalších 7–8 konkrétnějších podotázek. U každé domény hodnotí také závažnost symptomů na třístupňové škále a frekvenci výskytu

symptomů na škále čtyřstupňové. Pokud odpoví záporně, tak se podotázky nepokládají a pokračuje se k další doméně, což umožňuje minimalizovat čas administrace. V pozdějších úpravách metody (Kaufer et al., 1998) byla ke každé doméně NPS přidána ještě položka pro hodnocení zátěže blízkých s šestistupňovou škálou. Z NPI je možné získat pro každou doménu skór frekvence, závažnosti a zátěže daných symptomů pro pečovatele. Dále se u každé domény vypočítá celkový skór pomocí vynásobení frekvence a závažnosti daných symptomů. Celkový skór NPI je pak součtem těchto skórů jednotlivých domén, zvláště je možné získat celkový skór zátěže pro pečovatele (Cummings, 1997).

Dotazník NPI-Q byl vytvořen s cílem vyvinout stručný a rychlý screeningový nástroj k měření NPS, podobně jako je MMSE pro kognitivní poruchy. Je určen pro samostatné vyplnění blízkou osobou pacienta. Obsahuje screeningové otázky z NPI, u kterých blízký hodnotí přítomnost daných symptomů (ano/ne). Pokud odpoví kladně, je hodnocena pouze závažnost symptomu bez dalších podotázek (škála 1–3) a míra zátěže pro pečovatele (škála 0–5). Z dotazníku je pak možné součtem jednotlivých skórů získat celkový skór závažnosti symptomů (0–36) a celkovou zátěž pečovatele (0–60). Administrace této zkrácené verze trvá přibližně 5 minut (Kaufer et al., 2000). Dotazník NPI-Q je nyní v zahraničí i v Česku jedním z nejužívanějších měřících nástrojů pro NPS ve výzkumných studiích i v klinickém prostředí.

Verze NPI-C byla vytvořena s cílem předložit měřící nástroj, který obstojí napříč různými studiemi, aby bylo možné sjednotit metodologii a výsledky lépe porovnávat. Původní dotazník byl rozšířen o 78 nových položek a hlavní změnou je, že do hodnocení NPS je zahrnutý zkušený kliník, který dělá rozhovor s pečovatelem i s pacientem. Díky tomu si může udělat ucelenější představu o přítomnosti a závažnosti některých symptomů. Zároveň se díky hodnocení klinikem předchází zkreslení ze strany blízké osoby, např. při rozlišování mezi depresí a apatií či z důvodu vlivu vlastních zkušeností (de Medeiros et al., 2010).

Ač jsou výše zmíněné metody reliabilní a v praxi dobře etablované, byly vyvinuté pro diagnostiku NPS u osob v stádiu demence nebo pro záchyt specifické symptomatologie u psychiatrických pacientů. Nemusí tak být specifické pro záchyt NPS v časných stádiích neurodegenerativních onemocnění, jelikož struktura i podoba symptomů se může lišit, jak bylo popsáno v předchozí kapitole. Krátký referenční rámec těchto dotazníků (obvykle 1–4 týdny) může vést k nadhodnocení symptomů o přechodné stavy. Proto byl v souladu s výzkumnými kritérii MBI vyvinut dotazník MBI-C, který se zaměřuje specificky na NPS v predementních stádiích.

### 3.3 Dotazník mírné behaviorální poruchy

Dotazník MBI-C byl publikován v roce 2017 skupinou expertů v rámci neuropsychiatrické sekce Mezinárodní alzheimerovské společnosti (Ismail et al., 2017). Byl vytvořen jako alternativa NPI s cílem zachytit NPS již v predementních stádiích neurodegenerativních onemocnění, tak aby odpovídal kritériím MBI a identifikoval osoby ve vyšším riziku rozvoje demence. Vynechány byly položky typické pro stádium demence a netypické pro nedementní osoby (např. toulání se, bezúčelná aktivita, kopání, kousání, škrábání, neklid či odmítání péče), naopak byly přidány jiné, typičtější položky.

Dotazník obsahuje 34 položek rozdělených do pěti domén MBI. Doména poruch motivace čítá 6 otázek týkajících se kognitivní, behaviorální i emoční složky apatie. V doméně poruch nálady je 6 otázek týkajících se depresivity (depresivní nálada, anhedonie, beznaděj, vina) a úzkostnosti. V doméně poruch kontroly impulzů je 12 otázek zaměřených na agitovanost, agresivitu, iritabilitu, desinhibici, stereotypní chování, změny v odměňování či změny v příjmu potravy. V doméně nevhodného sociálního chování se nachází 5 otázek zaměřených na změny ohledně empatie k druhým a sociálního taktu. A nakonec v kategorii poruch percepce a obsahu myšlení je uvedeno 5 otázek týkajících se podezíravosti, bludů a sluchových či zrakových halucinací. Do českého jazyka byl dotazník adaptován v roce 2020 (Matušková et al., 2020). Celý dotazník je veřejně dostupný na odkazu [www.MBItest.org](http://www.MBItest.org).

Posuzované změny v náladě a chování by měly být přítomné alespoň posledních 6 měsíců (nepřetržitě nebo nárazově), a zároveň by měly reprezentovat změnu oproti dřívějšímu chování. Položky jsou skórovány binárně ano/ne podle (ne)přítomnosti daného symptomu a v případě kladné odpovědi je hodnocena závažnost symptomu na třístupňové škále. Dotazník byl primárně vytvořen pro hodnocení NPS u pacienta jeho blízkou osobou (Ismail et al., 2017), avšak umožňuje též hodnocení samotným pacientem či klinikem.

Výsledkem dotazníku je celkový skór (0–102 bodů) a jednotlivé doménové skóry. V rámci dvou validačních studií byly stanoveny cut-off skóry pro osoby s MCI a SCD. U pacientů s MCI rozlišoval tento dotazník osoby s klinicky diagnostikovanou MBI na hranici 6,5 bodu se 100% senzitivitou a 78,20% specificitou (Mallo et al., 2018). U osob s SCD rozlišoval přítomnost MBI na hranici 8,5 bodu se senzitivitou 100 % a specificitou 96,3 % (Mallo et al., 2019). Navíc, u kognitivně zdravých starších osob z populace s MBI-C skórem nad 8,5 docházelo v průběhu roku k rychlejšímu poklesu pozornosti a pracovní paměti (Creese et al., 2019).

Rozsáhlá populační studie, která zkoumala faktorovou strukturu MBI-C na vzorku 5742 kognitivně zdravých starších osob prokázala, že pětifaktorové řešení je adekvátní a faktorová struktura reflektuje teoretické domény MBI-C (Creese et al., 2020). Ačkoli téměř polovina položek nesytla žádný faktor, nemělo by to být důvodem pro jejich vyloučení, jelikož účelem MBI-C je zachytit široké spektrum NPS včetně méně častých symptomů. U dotazníku MBI-C byly prokázány dobré psychometrické vlastnosti (T.-H. Chen et al., 2022; Hu et al., 2023).

Prevalence syndromu MBI dle MBI-C se liší od studií využívajících jiné metody. Ve studiích, které pro měření NPS používají dotazník NPI, je prevalence MBI v populačním a klinickém vzorku odhadovaná na 43,1 % a 76,5 % u osob s SCD a 48,9 % a 85,3 % u pacientů s MCI (Mortby et al., 2018; F. Sheikh et al., 2018). Studie používající dotazník MBI-C mají více konzervativní odhady. V populačních studiích kognitivně zdravých osob se odhaduje prevalence na 6,2–10 % (Creese et al., 2019; Kassam et al., 2022). Ve vzorku populace, která dochází k praktickému lékaři se stížnostmi na paměť, byla u osob s SCD zjištěna prevalence 5,8 % a u pacientů s MCI 14,2 % (Mallo et al., 2018, 2019). Ve studiích s populací přímo z klinik specializovaných na poruchy paměti je odhad prevalence MBI pomocí dotazníku MBI-C vyšší, a to 28–37 % u osob s SCD a 47–54 % u pacientů s MCI (Hu et al., 2023; Rao et al., 2020). Co se týče jednotlivých domén MBI-C, jako nejčastější kategorie (přítomnost alespoň jednoho symptomu v dané doméně) se ukazují poruchy nálady, poruchy kontroly impulzů a poruchy motivace. Naopak nejméně jsou reportovány psychotické symptomy a nevhodné sociální chování (T.-H. Chen et al., 2022; Creese et al., 2020; Hu et al., 2023; Rao et al., 2020).

Jedním z důvodů nižší prevalence MBI dle dotazníku MBI-C je, že v těchto studiích je používán validovaný cut-off skór (Mallo et al., 2018, 2019), zatímco pro dotazník NPI cut-off skór validován není a pracuje se tak s velmi liberální hranicí přítomnosti alespoň jednoho symptomu. Zároveň dotazník MBI-C v souladu s kritérii MBI stanovuje, že symptomy se mají objevovat nově ve starším věku a mají přetrvávat alespoň 6 měsíců oproti 2–4 týdnům v NPI a ostatních škálách. Dle výzkumníků (Creese a Ismail 2022, Mallo 2018) jsou odhady dle MBI-C přesnější, jelikož jsou tak méně pravděpodobně zahrnuty symptomy přechodné a způsobené pouze aktuálními životními okolnostmi (např. porucha přizpůsobení, reakce na aktuální životní okolnosti, vliv medikace, spánková deprivace) a je tím zajištěna vyšší specifita pro symptomy související s neurodegenerativním onemocněním (Creese & Ismail, 2022).

### 3.4 Diskrepance v hodnocení pacientem a blízkou osobou

U některých dotazníků, které jsou určeny pro posouzení pacientem i blízkou osobou, se ukazuje diskrepance v jejich hodnocení. Typickým příkladem je hodnocení zvládnání aktivit denního života (S. M. Albert et al., 1999; Tabert et al., 2002). Ve studii autorů Tabert et al. (2002) pacienti s MCI, kteří konvertovali do demence, měli na začátku větší funkční postižení dle hodnocení vlastního i blízké osoby, než pacienti, kteří do demence nekonvertovali. Zároveň však blízké osoby u těchto pacientů hodnotily jejich funkční postižení jako větší než sami pacienti, zatímco u pacientů, kteří nekonvertovali do demence, to bylo naopak. Hodnocení blízké osoby a tato diskrepance mezi hodnocením pacientem a blízkou osobou predikovaly konverzi do demence v průběhu následujících dvou let; hodnocení samotným pacientem nikoli (Tabert et al., 2002). Informace z obou hodnocení a z jejich rozdílnosti tak je užitečná pro predikci progresu onemocnění a rozvoje demence.

Podobný efekt se může ukázat jako prediktivní i u hodnocení NPS. Nejvíce zkoumané jsou v tomto ohledu afektivní symptomy (především depresivita a úzkostnost), kde se ukazuje, že již ve stádiu MCI je patrná diskrepance v hodnocení jejich výskytu mezi pacientem a blízkou osobou. Ve studii Gold et al., (2020) se ukázalo, že největší nárůst diskrepance se objevil už mezi stádiem bez kognitivního deficitu a stádiem s mírným kognitivním deficitem. Diskrepance se pak zvětšuje s prohlubujícím se kognitivním deficitem pacienta (Kwak et al., 2023), a to především s deficitem v oblasti paměti (Brunet et al., 2020; Calamia & Bernstein, 2017; Gold et al., 2020). V doméně apatie byl zjištěn stejný trend zvětšování diskrepance mezi blízkou osobou a pacientem se zhoršující se kognicí (Guercio et al., 2015; Kwak et al., 2023). Další domény NPS nebyly z tohoto hlediska zatím zkoumány, obzvláště ne u neurodegenerativního onemocnění typu AN.

Popisované diskrepance ve studiích většinou vypadají tak, že blízká osoba hodnotí více symptomů než pacient (Calamia & Bernstein, 2017; Kashiwa et al., 2005). Příčinou takové diskrepance mohou být ztráta náhledu pacienta na obtíže či poruchy paměti, které se pojí se ztrátou náhledu i s diskrepancí v hodnocení (např. De Carolis et al., 2015; Gold et al., 2020). Kromě podhodnocování symptomů pacientem však může být přítomno také nadhodnocování symptomů blízkou osobou. V některých studiích se ukázala souvislost diskrepance se zátěží pro pečovatele, který měl v důsledku této zátěže tendenci hodnotit symptomy jako výraznější (Pfeifer et al., 2013).

Uvedené studie pro srovnání hodnocení NPS používaly pro pacienta a blízkou osobu různé škály. Jelikož položky v nich nejsou mezi sebou zcela ekvivalentní, může to ovlivnit srovnatelnost výsledků. Navíc tyto škály byly většinou vytvořeny pro stádium demence a hodnotily pouze nejčastější jednotlivé NPS. Přínosné by proto bylo porovnat hodnocení pacienta a blízké osoby v dotazníku MBI-C, který byl vytvořen přímo pro predementní stádia a zkoumá širší spektrum NPS. Takové studie byly zatím provedeny pouze dvě, přičemž i v těchto studiích se ukázaly pouze slabé korelace mezi hodnocením pacienta a blízké osoby (T.-H. Chen et al., 2022; Creese et al., 2020). Největší diskrepance se přitom projevila v oblasti poruch kontroly impulzů, nevhodného sociálního chování a poruch percepce a obsahu myšlení v jedné studii (Creese et al., 2020) a poruch nálady ve druhé studii (T.-H. Chen et al., 2022).

U dotazníku MBI-C zatím zůstávají podoba a význam odlišností v hodnocení NPS mezi pacientem a blízkou osobou neobjasněny. Předchozí dvě studie, které se porovnáním těchto dvou verzí dotazníku zabývaly, měly také určité nedostatky. Definovali zde účastníky pouze jako nedementní – ve studii Creese et al. (2020) měli sami účastníci online prohlásit, že nemají kognitivní obtíže, u T.-H. Chen et al. (2022) byli vyřazeni účastníci, kteří měli v testu MoCA výsledek nižší než 17 bodů. Bylo by užitečné prozkoumat diskrepanci v hodnocení mezi pacientem a blízkou osobou na neuropsychologicky dobře definovaném vzorku a také v souvislosti s různými stádii kognitivního deficitu. Zatím totiž zůstává neobjasněnou otázkou, zda by tyto rozdíly mohly být prediktorem progresu onemocnění podobně jako je tomu u jiných metod (Tabert et al., 2002). Zároveň by bylo užitečné dále prozkoumat rozdíly v hodnocení mezi pacientem a blízkou osobou u jednotlivých domén NPS.

## II Empirická část

V literárně přehledové části byla popsána témata, na která navazuje nadcházející empirická část. Prostor byl věnován poruchám kognitivních funkcí a jejich jednotlivým syndromům, přičemž pozornost byla věnována především AN. Dále byly popsány NPS a jejich podoba především u predementních stádií AN, uveden byl také koncept mírné behaviorální poruchy. Nakonec byla zařazena kapitola věnovaná metodám hodnocení NPS s důrazem na dotazník MBI-C. V závěru této kapitoly bylo popsáno téma diskrepance v hodnocení mezi pacientem a blízkou osobou. Především na posledně zmíněnou problematiku přímo navazuje výzkumná část.

Jak bylo popsáno v závěru literárně přehledové části, ukazuje se, že hodnocení NPS dle pacienta a blízké osoby se může lišit. Mohlo by přitom záviset na míře kognitivního deficitu. Většinou jsou NPS zkoumány u pacientů s demencí, případně na populaci predementní, avšak metodami, které byly vytvořeny pro a validovány na populaci pacientů s demencí. Diskrepance v hodnocení NPS mezi pacienty a blízkými u osob bez demence za pomoci dotazníku MBI-C, který byl pro predementní stádia vytvořen, zkoumaly zatím pouze dvě studie (T.-H. Chen et al., 2022; Creese et al., 2020). Výsledky z nich jsou nejednoznačné a vzorek nebyl příliš dobře ošetřen z hlediska míry kognitivního deficitu a případné etiologie neurodegenerativního onemocnění, využit byl soubor z běžné populace.

Předložený výzkum by měl na tyto studie navázat a prozkoumat rozdíly v hodnocení NPS mezi pacienty a blízkými pomocí dotazníku MBI-C na klinické populaci, u dobře neuropsychologicky definovaného vzorku. Výzkum probíhá pod záštitou Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol (2. LF UK a FNM), kde je autorka této diplomové práce dlouhodobou stážistkou. Podílí se zde na sběru dat prováděním neuropsychologických vyšetření včetně jejich vyhodnocování a psaní závěrečných zpráv, to vše pod supervizí zkušených kliniků. Účastní se také týmových supervizí s neurologem.

## 4 Cíl výzkumu

Hlavním cílem tohoto výzkumu je za pomoci dotazníku MBI-C popsat prevalenci a závažnost NPS uváděných v dotazníku MBI-C pacienti ve stádiu SCD a MCI a jejich blízkými osobami a prozkoumat míru shody v jejich hodnocení. Pozornost bude věnována nejen celkovým skórum MBI-C, ale také jednotlivým doménám. Dále bude zjišťována souvislost rozdílů v hodnocení NPS s mírou kognitivního deficitu. Cíle této práce jsou především exploratorní, nicméně na základě předchozí literatury bylo stanoveno také několik konkrétních hypotéz, které bude možné ověřit.

### 4.1 Výzkumné otázky a hypotézy

Níže jsou přehledně formulovány cíle práce a konkrétní hypotézy na základě literatury předložené v literárně přehledové části.

Cíl 1: Prozkoumat a popsat prevalenci a závažnost NPS uváděných pacienti a jejich blízkými osobami v dotazníku MBI-C, a to v celkových i doménových skórech.

Cíl 2: Prozkoumat míru shody v hodnocení NPS mezi pacienti a blízkými.

- HA<sub>1</sub>: Pacienti a jejich blízcí se budou v celkovém hodnocení NPS (dle celkového skóru v MBI-C) statisticky významně lišit.
- HA<sub>2</sub>: Pacienti a jejich blízcí se budou nejvýrazněji lišit v hodnocení MBI-C domén poruch nálady a poruch kontroly impulzů.

Cíl 3: Ověřit souvislost rozdílů v hodnocení NPS s mírou kognitivního deficitu pacientů.

- HA<sub>3</sub>: Rozdíly v hodnocení NPS mezi pacientem a blízkou osobou v celkovém skóru MBI-C budou korelovat s mírou kognitivního deficitu pacientů.

## 5 Metodika

V následujících podkapitolách bude nejprve popsán výzkumný soubor z hlediska způsobu jeho náboru, kritérií pro zařazení a vyloučení účastníků a konečného počtu osob zahrnutých do výzkumu. Následně budou popsány měřicí nástroje, které byly v rámci výzkumu použity, a procedura, jakou účastníci výzkumu podstoupili. Další podkapitola bude pojednávat o statistickém zpracování dat. Na závěr bude věnován prostor etickým souvislostem výzkumu, kde bude představen informovaný souhlas, způsob zacházení s daty a benefity pro účastníky výzkumu.

### 5.1 Výzkumný soubor

Účastníci byli vyšetřeni v rámci České studie stárnutí mozku (angl. *Czech Brain Aging Study* [CBAS]). CBAS je longitudinální studie probíhající pod záštitou Neurologické kliniky 2. LF UK a FNM v rámci Kognitivního centra (Sheardova et al., 2019). Tato studie sleduje osoby, u kterých je přítomné riziko rozvoje syndromu demence při AN či u jiného neurodegenerativního onemocnění, identifikuje rizikové faktory rozvoje demence a podílí se na zlepšování časné diagnostiky kognitivních poruch ve stáří. Účastníci by měli být ve věku 55 a více let a jsou na Neurologickou kliniku odesláni k vyšetření pro suspektní poruchy kognice referované pacientem či blízkou osobou. Zahrnuti jsou do CBAS pacienti, u nichž ještě není stanovena diagnóza, nebo u nichž je podezření na neurodegenerativní onemocnění prezentující se kognitivní poruchou (např. AN, FTLD, LBD) či kteří mají vaskulární kognitivní deficit.

Obecná vylučovací kritéria studie CBAS jsou následující (Sheardova et al., 2019):

- přítomnost jiného psychiatrického, neurologického či jiného onemocnění, které může způsobovat poruchy kognice či NPS (např. přítomnost psychiatrické diagnózy, abúzus alkoholu, cévní mozková příhoda, traumatické poškození mozku, Parkinsonova nemoc, onkologické onemocnění),
- kontraindikace k provedení MRI mozku (např. kardiostimulátor),
- kontraindikace k provedení standardního neuropsychologického vyšetření (mateřský jazyk jiný než český, závažné smyslové či hybné poruchy).

Z hlediska psychiatrických symptomů byli pro tento výzkum vyloučeni pacienti, kteří měli psychiatrické onemocnění trvající pět a více let, a to na základě longitudinálních studií,

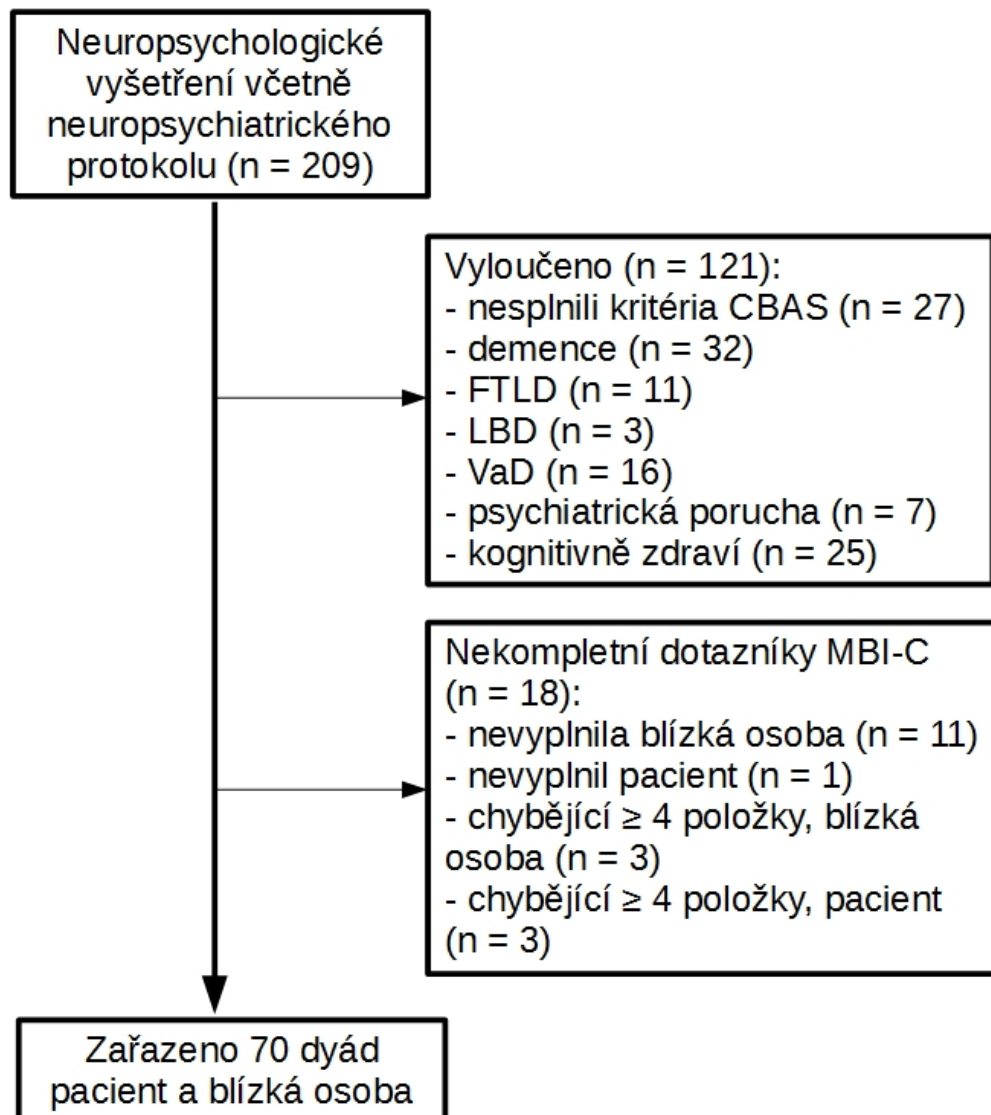
které uvádějí, že NPS trvající pět let před diagnózou MCI či demence souvisely s tímto kognitivním poklesem, zatímco u NPS trvajících delší dobu tato souvislost přítomna nebyla (Almeida et al., 2017; Geda et al., 2014; Wise et al., 2019). Do této diplomové práce dále nebyly zařazeny osoby se syndromem demence a vyloučeny byly také osoby s jinou etiologií než AN (ponecháni byli účastníci s AN kombinovanou s cévními změnami).

Očekávaná velikost vzorku byla a priori vypočítána pomocí programu G\*Power verze 3.1.9.7. Jelikož velikosti účinku nebyly v předchozích studiích uvedeny, pro hypotézy HA<sub>1</sub> a HA<sub>2</sub> byla velikost účinku odhadnuta na základě podobné studie z hodnocení depresivity (Pfeifer et al., 2013). Pro tyto hypotézy byla velikost vzorku pro  $\alpha = 0,05$ ,  $\beta = 0,20$  a velikost účinku  $d = 0,3$  vypočítána na 90 účastníků. Pro HA<sub>3</sub> byla velikost vzorku pro  $\alpha = 0,05$ ,  $\beta = 0,20$  a velikost účinku  $r = 0,2$  (Calamia & Bernstein, 2017) vypočítána na 153 účastníků.

Z původních 209 účastníků, kteří podstoupili neuropsychologické vyšetření včetně neuropsychiatrického protokolu, bylo 121 vyřazeno z důvodu nesplnění kritérií zařazení do výzkumu či z důvodu jiné etiologie než AN, vyřazeni byli také pacienti s demencí a osoby bez kognitivního deficitu, které zároveň nereferovaly ani subjektivní stížnosti na kognici. Dalších 18 účastníků bylo vyřazeno kvůli nekompletním dotazníkům (např. chybějící dotazníky od blízké osoby). Konečný počet účastníků zahrnutých do analýz je tedy 70 dyád pacient a blízká osoba. Konkrétní počty vyloučených účastníků jsou zobrazeny ve schématu na Obrázku 3.

### Obrázek 3

Počty vyloučených a zařazených účastníků



*Poznámka.* CBAS = Česká studie stárnutí mozku; FTLD = frontotemporální lobární degenerace; LBD = nemoc s Lewyho tělísky; VaD = vaskulární demence; psychiatrická porucha = jedinci, kteří mají psychiatrické onemocnění trvající pět a více let; kognitivně zdraví = jedinci bez objektivního kognitivního deficitu a bez subjektivních kognitivních stížností; MBI-C = Dotazník mírné behaviorální poruchy.

Účastníci byli na základě komplexního neuropsychologického vyšetření (více viz podkapitola 5.2 „Měřicí nástroje“) klasifikováni do dvou skupin: pacienti s MCI a osoby s SCD. Tyto skupiny byly definovány následujícím způsobem:

- MCI: základní klinická kritéria dle M. S. Albert et al. (2011) (viz podkapitola 1.2.2 „Mírná kognitivní porucha“), tedy stížnosti na kognici uváděné pacientem, blízkou

osobou nebo klinikem, objektivní kognitivní deficit prokázaný neuropsychologickým vyšetřením (tzn. nejméně o 1–1,5 *SD* nižší výkon než vzdělanostně a věkově vázaná populace alespoň v jedné doméně) a zachovaná soběstačnost v aktivitách denního života;

- SCD: dle základních výzkumných kritérií Jessen et al. (2014) (viz podkapitola 1.2.3 „Subjektivní kognitivní pokles“), tedy subjektivní stížnosti na kognici, neuropsychologické vyšetření v rámci normy.

Demografické charakteristiky souboru budou uvedeny v podkapitole 6.1 „Demografické charakteristiky souboru“.

## 5.2 Měřicí nástroje

Všichni účastníci výzkumu podstoupili komplexní neurologické a neuropsychologické vyšetření a zobrazení mozku pomocí MRI. Neuropsychologické vyšetření obsahuje screeningový test globální kognitivní výkonnosti MMSE (Nikolai et al., 2018) a fixní neuropsychologickou testovou baterii sestavenou dle mezinárodních doporučení pro diagnostiku MCI při AN (M. S. Albert et al., 2011) hodnotící pět základních kognitivních domén: mnestické funkce, pozornost a pracovní paměť, exekutivní funkce, fatické funkce a vizuospeciální funkce. Základem baterie je tzv. Uniform Data Set (Nikolai et al., 2018), doplněný o další specifické testy: Reyův paměťový test učení (angl. *Rey Auditory Verbal Learning Test* [RAVLT]; Bezdicek et al., 2014), Reyova-Osterriethova komplexní figura (angl. *Rey-Osterrieth Complex Figure* [ROCF]; Drozdová et al., 2015), Logická paměť (Nikolai et al., 2018), Krátký test zrakově-prostorové paměti (angl. *Brief Visuo-Spatial Memory Test-Revised* [BVMT-R]; Havlík et al., 2020), Test cesty (angl. *Trail Making Test* [TMT]; Nikolai et al., 2018), Pražský Stroopův test (PST; Bezdicek et al., 2015), Opakování čísel (Nikolai et al., 2018), Kódování symbolů (Nikolai et al., 2018), Fonemická verbální fluence (Nikolai et al., 2015), Sémantická verbální fluence (Nikolai et al., 2018), Bostonský test pojmenování (angl. *Boston Naming Test* [BNT]; Nikolai et al., 2018). Testová baterie je specifikována v Tabulce 2.

## Tabulka 2

### *Použitá neuropsychologická baterie*

<b>Kognitivní doména</b>	<b>Vybraná testová metoda</b>
Globální kognitivní výkonnost	MMSE <sup>a</sup>
Paměť (verbální i neverbální)	Logická paměť <sup>a</sup> RAVLT BVMT-R ROCF po 3 minutách
Pozornost a pracovní paměť	Opakování čísel popředu, pozadu <sup>a</sup> Kódování symbolů <sup>a</sup> TMT A <sup>a</sup> PST body, slova
Exekutivní funkce	TMT B/A <sup>a</sup> Fonemická verbální fluence (N, K, P) ROCF PST barvy
Fatické funkce	Sémantická verbální fluence (zvířata, zelenina) <sup>a</sup> BNT <sup>a</sup>
Vizuospeciální funkce	ROCF kopie
Psychomotorické tempo	Kódování symbolů <sup>a</sup> TMT A <sup>a</sup> PST body, slova

*Poznámka.* MMSE = Mini-Mental State Examination; RAVLT = Reyův paměťový test učení; BVMT-R = Krátký test zrakově-prostorové paměti; ROCF = Reyova-Osterriethova komplexní figura; TMT A a B = Test cesty verze A a B; PST = Pražský Stroopův test; BNT = Bostonský test pojmenování.

<sup>a</sup>testy, které jsou součástí baterie Uniform Data Set (Nikolai et al., 2018)

Pro hodnocení NPS a jeho srovnání mezi pacienty a blízkými byl použit dotazník MBI-C (Ismail et al., 2017). Dotazník byl blíže popsán v podkapitole 3.3 „Dotazník mírné behaviorální poruchy“. Skládá se ze 34 položek hodnocených ano/ne dle (ne)přítomnosti

daného symptomu a v případě kladné odpovědi dále na třístupňové škále dle závažnosti symptomu. Z dotazníku lze získat součtem bodů jednotlivých položek celkový skóre (0–102) a součtem bodů v jednotlivých doménách pět doménových skóre: poruchy motivace (0–18), poruchy nálady (0–18), poruchy kontroly impulzů (0–36), nevhodné sociální chování (0–15) a poruchy percepce a obsahu myšlení (0–15). Byly také validovány cut-off skóre pro diagnózu MBI pro osoby s SCD na hranici 8,5 bodu (Mallo et al., 2019) a pro osoby s MCI na hranici 6,5 bodu (Mallo et al., 2018). Pro souhrnnou skupinu SCD a MCI se ve studiích používá hranice 7 bodů (Hu et al., 2023; Kassam et al., 2022).

Dotazník MBI-C byl adaptován do českého jazyka (Matušková et al., 2020). Ve verzi pro pacienta byly stejně jako v anglickém originálu pro zachování co největší podobnosti ponechány stejné položky formulované ve třetí osobě a do instrukcí pro pacienta byla přidána věta: „V posledních 6 měsících se vidím jako člověk, který:“. Dotazník vyplnili všichni účastníci a jejich blízké osoby, kteří byli zařazeni do výzkumu. Z analýz byly vyloučeny osoby, u kterých nebyly zodpovězeny více než tři položky v dotazníku od pacienta nebo od blízkého. Pokud chyběly tři položky a méně, součty skóre byly počítány bez těchto položek.

### **5.3 Procedura**

Účastníci byli vyšetřeni v rámci longitudinální studie CBAS, jak bylo popsáno v podkapitole 5.1 „Výzkumný soubor“. Osoby se stížnostmi na kognitivní změny vyhledají lékaře, a to nejčastěji praktického lékaře, psychiatra nebo neurologa. Ten je odešle do Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF a FNM, případně zde kognitivního neurologa vyhledá přímo pacient. Jedinec je nejdříve vyšetřen kognitivním neurologem, který ho pak na základě svého vyšetření odešle na neuropsychologické vyšetření a MRI. V případě, že pacient splňuje kritéria zařazení do výzkumu, je mu nabídnuto sledování ve studii CBAS. Na základě neuropsychologického vyšetření je vyhodnoceno, zda jde o pacienta kognitivně zdravého, SCD, MCI či stádium demence.

Mimo neuropsychologické vyšetření je účastníkům navíc odesláno v tištěné formě několik dalších dotazníků spolu s instrukcemi k jejich vyplnění, přičemž některé jsou určeny k vyplnění pacientovi a některé pro blízkou osobu. Součástí těchto dotazníků jsou i neuropsychiatrické dotazníky včetně dotazníku MBI-C (verze pro pacienta a pro blízkou osobu), který je předmětem této diplomové práce. Tyto vyplněné dotazníky následně účastníci přinesou do FNM na některé z vyšetření, na které jsou objednáni, nebo odešlou zpět poštou.

Neuropsychologické vyšetření včetně anamnestického rozhovoru trvá asi 2,5–3 hodiny, přičemž účastníkům je v průběhu vždy nabídnuta přestávka. Výsledky z vyšetření se účastník dozví při následné návštěvě kognitivního neurologa, kde se také dozví další postup. Účastníci jsou pak pravidelně sledováni, kdy každý rok podstoupí neuropsychologické vyšetření a vyplnění dotazníků a jednou za dva roky absolvují MRI (Sheardova et al., 2019). Celým popsaným procesem prošli všichni účastníci této studie. Sběr dat použitých pro tuto práci probíhal v letech 2021 až 2023.

#### 5.4 Statistická analýza

Data byla popsána pomocí deskriptivní statistiky a následně byla analyzována statistickými metodami v rámci kvantitativní metodologie. Meziskupinová srovnání pro skupiny SCD a MCI v demografických (věk, vzdělání) a neuropsychologických proměnných byla provedena pomocí dvouvýběrového *t*-testu. Pro ty neuropsychologické proměnné, kde bylo na základě Levenova testu zjištěno narušení předpokladu shodnosti rozptylů, byl reportován Welchův *t*-test. Meziskupinové srovnání pro demografickou proměnnou pohlaví bylo provedeno pomocí chí-kvadrát testu nezávislosti. Pro další analýzy byly skupiny SCD a MCI sloučeny do jedné skupiny.

Pro popis prevalence (skór > 0) a závažnosti (součet bodů) NPS byla využita deskriptivní statistika. Pro prozkoumání rozdílů v hodnocení NPS mezi pacienty a blízkými byly použity párové *t*-testy. Hrubé skóry rozdílů byly získány odečtením skóru pacienta od skóru blízké osoby, záporné hodnoty tedy značí, že pacient dosáhl v sebehodnocení vyššího skóru než dle blízké osoby a kladné hodnoty naopak vyšší hodnocení dle blízkého než dle sebehodnocení pacienta. Srovnání prevalence symptomů NPS mezi pacienty a blízkými a porovnání frekvence diagnózy MBI bylo provedeno pomocí chí-kvadrát testu nezávislosti. Dále byla provedena analýza míry shody v hodnocení NPS mezi pacienty a blízkými pomocí koeficientu vnitrotřídní korelace (angl. *Intraclass Correlation Coefficient* [ICC]). Na základě podoby dat byl zvolen model *two-way*, typ *agreement*, s analýzou průměrů hodnot. Hodnoty ICC byly interpretovány jako ICC < 0,5 nízká shoda, 0,5–0,75 střední shoda, 0,75–0,9 dobrá shoda a ICC > 0,9 excelentní shoda (Koo & Li, 2016). Pro prozkoumání souvislostí rozdílů v hodnocení NPS s mírou kognitivního deficitu pacientů byly provedeny Pearsonovy korelace. Velikosti účinku jsou reportovány jako Cohenovo *d* pro *t*-testy a Cramerovo *V* pro chí-kvadrát testy.

K analýzám byly použity parametrické metody, a to v souladu s předchozí srovnatelnou studií (T.-H. Chen et al., 2022). Vzhledem k pozitivní zešikmenosti a špičatosti dat (některé domény v dotazníku MBI-C přesahovaly interval zešikmenosti  $-2$  až  $+2$  a špičatosti  $-7$  až  $+7$ ) byly analýzy navíc ověřeny neparametrickými metodami, v rámci kterých se výsledky z hlediska statistické signifikance nijak nezměnily. Všechny analýzy byly provedeny s hladinou signifikance 0,05, pro oboustranné hypotézy. Data byla analyzována ve statistickém programu Jamovi verze 2.3.21.

## **5.5 Etika výzkumu**

Studie CBAS byla schválena etickou komisí 2. LF UK a FNM (jednací číslo: EK – 1380/22). Všichni účastníci v rámci ní podepisují informovaný souhlas, prostřednictvím kterého jsou seznámeni s následujícími zásadami: Účast ve výzkumu je dobrovolná, účastníci mají možnost kdykoli svou účast ve výzkumu ukončit či požádat o vyřazení z výzkumné databáze. Toto rozhodnutí přitom nemá dopad na pokračování v poskytování jakékoli následné zdravotní péče. Zároveň je účastníkům představen způsob sběru dat a účel, za jakým jsou získávána. Také jsou seznámeni s možnými riziky účasti ve studii, což je možná únava po vyšetření. Účastníci mají prostor se na cokoli ohledně výzkumu a jeho podmínek zeptat.

Všechna data jsou zpracovávána a uchovávána v souladu s předpisy o ochraně dat dle zdravotnické legislativy a GDPR v rámci 2. LF a FNM. Data jsou anonymizována hned v počátku automatickým vygenerováním unikátního kódu pro každého účastníka, v rámci výzkumu se pracuje již pouze s anonymizovanými daty. Neuropsychologické protokoly a dotazníky jsou v papírové formě uchovávány v zamčené skříni v ambulanci a jsou zálohované na externím harddisku uloženém taktéž v zamčené skříni.

Benefitem pro účastníky výzkumu jsou informace o vlastní kognitivní výkonnosti a pravidelné sledování jejího vývoje v čase. Účastníci jsou přitom o těchto výsledcích informováni a zároveň jsou edukováni o případných dalších souvislostech a doporučeních (např. ohledně životního stylu či strategií pro lepší fungování). Sděleny a diskutovány jsou další možnosti a postup, v případě zájmu jsou také předány kontakty na další péči. Výzkum tak probíhá v synergii se standardní zdravotní péčí, kterou zároveň rozšiřuje.

## 6 Výsledky

V následujících podkapitolách budou uvedeny výsledky, které povedou k podpoření či zamítnutí stanovených hypotéz. Nejprve budou představeny demografické a neuropsychologické charakteristiky souboru. Následně budou popsány neuropsychiatrické charakteristiky, kde budou také uvedeny výsledky analýz vztahující se postupně ke všem třem hypotézám.

### 6.1 Demografické charakteristiky souboru

Do analýz bylo celkem zahrnuto 70 účastníků spolu se svými blízkými osobami. Celý soubor zahrnuje 41 žen a 29 mužů s průměrným věkem 73,1 let (min = 55, max = 89,  $SD = 7,00$ ). Počet let vzdělání dosahuje průměrně 15,4 let (min = 10, max = 21,  $SD = 2,96$ ). Soubor se dále skládá z 11 osob s SCD a 59 osob s MCI. Ve skupině s MCI je 56 amnestických (94,9 %) a 3 neamnestičtí (5,08 %) pacienti; vícedoménovou MCI má 42 osob (72,4 %). Z důvodu nízkého počtu osob s SCD jsou pro další statistické analýzy skupiny SCD a MCI sloučeny do jedné skupiny. Demografické charakteristiky jsou shrnuty v Tabulce 3. Signifikantní rozdíl mezi skupinami byl zjištěn u věku, kdy ve skupině SCD jsou průměrně mladší osoby než ve skupině MCI ( $t(68) = 2,31$ ,  $p = 0,024$ ,  $d = 0,76$ ). V ostatních demografických charakteristikách (pohlaví, vzdělání) se skupiny mezi sebou významně nelišily.

### Tabulka 3

#### Demografické charakteristiky souboru

Charakteristiky souboru	Celý soubor ( <i>n</i> = 70)	SCD ( <i>n</i> = 11)	MCI ( <i>n</i> = 59)	<i>p</i>	Velikost účinku
Věk, roky ( <i>SD</i> ) <sup>a</sup>	73,1 (7,0)	68,7 (5,9)	73,9 (6,9)	0,024	0,76
Pohlaví – ženy, <i>n</i> (%) <sup>b</sup>	41 (58,6)	9 (81,8)	32 (54,2)	0,088	0,20
Vzdělání, roky ( <i>SD</i> ) <sup>a</sup>	15,4 (3,0)	15,9 (2,3)	15,3 (3,1)	0,561	0,19

Poznámka. SCD = subjektivní kognitivní pokles; MCI = mírná kognitivní porucha.

<sup>a</sup>pro porovnání skupin SCD a MCI byl proveden dvouvýběrový *t*-test, velikost účinku reportována jako Cohenovo *d*; <sup>b</sup>pro porovnání skupin SCD a MCI byl proveden chí-kvadrát test nezávislosti, velikost účinku reportována jako Cramerovo *V*.

Blízké osoby, které vyplnily dotazník MBI-C, byly většinou manžely/manželkami či partnery/partnerkami pacientů (*n* = 42; 60,9 %). Často byly blízkou osobou také děti pacientů (*n* = 26; 37,7 %), v ojedinělém případě vnouče (*n* = 1; 1,4 %). Z hlediska četnosti kontaktu byla blízká osoba s pacientem nejčastěji v kontaktu každý den (*n* = 44; 62,9 %), dále 4–6krát za týden (*n* = 11; 15,7 %), 1–3krát týdně (*n* = 10; 14,3 %) a méně než 1krát za týden (*n* = 5; 7,1 %).

### 6.2 Neuropsychologické charakteristiky souboru

V Tabulce 4 jsou shrnuty výkony účastníků v testech neuropsychologické baterie. Skupiny SCD a MCI se mezi sebou významně lišily ve všech kognitivních testech, přičemž skupina MCI měla výkony v testech horší. Některé testy nebyly administrovány všem účastníkům, jelikož podstoupili kratší neuropsychologický protokol kvůli výraznějšímu kognitivnímu deficitu. Přesné počty chybějících dat jsou uvedeny v poznámce tabulky, pro statistické analýzy nebyly tyto chybějící skóry ničím nahrazovány. U některých testů byla na základě Levenova testu zjištěna neshodnost rozptylů, tyto výsledky jsou označeny a je reportována hladina signifikance dle Welchova *t*-testu. Skóry účastníků, kteří nedokončili test

TMT B v časovém limitu, byly nahrazeny maximálním možným skórem navýšeným o jednu sekundu (301 s).

**Tabulka 4**

*Neuropsychologické charakteristiky souboru*

<b>Metoda</b>	<b>Celý soubor (<i>n</i> = 70) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b>SCD (<i>n</i> = 11) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b>MCI (<i>n</i> = 59) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Velikost účinku</b>
MMSE, skór	26,8 (2,5)	29,3 (1,6)	26,4 (2,4)	< 0,001	1,29
Opakování čísel popředu, skór	8,8 (2,0)	10,2 (2,1)	8,5 (1,9)	0,009	0,88
Opakování čísel pozadu, skór	5,8 (1,7)	6,8 (1,6)	5,7 (1,7)	0,045	0,67
Opakování čísel, celkový skór	14,6 (3,2)	17,0 (2,9)	14,2 (3,1)	0,006	0,93
Kódování symbolů, skór <sup>a</sup>	33,1 (10,7)	44,1 (6,1)	31,1 (10,1)	<0,001	1,56
TMT A, čas dokončení v sekundách <sup>a</sup>	56,9 (26,8)	37,2 (10,0)	60,6 (27,4)	<0,001	1,13
TMT B, čas dokončení v sekundách <sup>a</sup>	158,0 (83,0)	75,0 (12,6)	173,3 (81,4)	<0,001	1,69
PST body, čas dokončení v sekundách <sup>a</sup>	16,1 (4,9)	12,9 (2,3)	16,7 (5,0)	<0,001	0,98
PST slova, čas dokončení v sekundách <sup>a</sup>	19,7 (5,6)	15,2 (2,4)	20,6 (5,7)	<0,001	1,25

<b>Metoda</b>	<b>Celý soubor (<i>n</i> = 70) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b>SCD (<i>n</i> = 11) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b>MCI (<i>n</i> = 59) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Velikost účinku</b>
PST barvy, čas dokončení v sekundách <sup>a</sup>	37,9 (16,0)	23,9 (5,9)	40,5 (16,0)	<0,001	1,39
Fonematická verbální fluence, celkový skór	41,8 (13,9)	58,9 (13,4)	38,6 (11,5)	<0,001	1,72
Verbální fluence zvířata, skór	19,5 (6,5)	27,1 (4,2)	18,0 (5,8)	<0,001	1,61
Verbální fluence zelenina, skór	10,0 (3,4)	13,6 (3,2)	9,4 (2,9)	<0,001	1,43
BNT-30, počet chyb po sémantické nápovědě <sup>a</sup>	4,4 (3,8)	1,3 (0,8)	5,0 (3,9)	<0,001	1,33
Logická paměť, skór	11,7 (5,3)	17,3 (2,9)	10,6 (5,0)	<0,001	1,43
Logická paměť oddálené vybavení, skór <sup>a</sup>	8,7 (6,6)	16,6 (3,5)	7,2 (6,0)	<0,001	1,91
RAVLT I–V, skór <sup>b</sup>	39,4 (11,2)	54,7 (7,4)	35,8 (8,6)	<0,001	2,25
RAVLT VI, skór <sup>b</sup>	6,5 (3,4)	10,6 (2,5)	5,5 (2,9)	<0,001	1,79
RAVLT oddálené vybavení, skór <sup>b</sup>	5,3 (4,1)	11,0 (2,1)	3,9 (3,2)	<0,001	2,30
BVMT-R, celkový skór <sup>c</sup>	14,4 (9,8)	25,8 (4,9)	12,3 (8,9)	<0,001	1,54
BVMT-R oddálené vybavení, skór <sup>a, c</sup>	6,3 (3,6)	9,9 (1,3)	5,4 (3,4)	<0,001	1,75
ROCF kopie, skór	27,6 (5,4)	31,2 (2,4)	27,0 (5,5)	0,015	0,82

<b>Metoda</b>	<b>Celý soubor (<i>n</i> = 70) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b>SCD (<i>n</i> = 11) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b>MCI (<i>n</i> = 59) <i>M</i> (<i>SD</i>)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Velikost účinku</b>
ROCF oddálené vybavení, skór <sup>d</sup>	10,4 (6,8)	18,2 (4,6)	8,9 (6,1)	<0,001	1,56

*Poznámka.* Pro porovnání skupin SCD a MCI byl proveden dvouvýběrový *t*-test, velikost účinku reportována jako Cohenovo *d*. SCD = subjektivní kognitivní pokles; MCI = mírná kognitivní porucha; MMSE = Mini-Mental State Examination; TMT A a B = Test cesty verze A a B; PST = Pražský Stroopův test; BNT-30 = Bostonský test pojmenování, 30položková verze; RAVLT = Reyův paměťový test učení; BVMT-R = Krátký test zrakově-prostorové paměti; ROCF = Reyova-Osterriethova komplexní figura.

<sup>a</sup>kvůli neshodnosti rozptylů mezi skupinou SCD a MCI byl u těchto testů použit Welchův *t*-test; <sup>b</sup>test nebyl administrován u 12 osob (MCI); <sup>c</sup>test nebyl administrován u 13 osob (MCI); <sup>d</sup>1 účastník test nezvládl (MCI).

### 6.3 Neuropsychiatrické charakteristiky souboru a jejich analýza

Prevalence NPS v dotazníku MBI-C v celkovém skóru i jednotlivých doménách dle hodnocení pacientů a jejich blízkých osob jsou uvedeny v Tabulce 5. Alespoň jeden symptom v celém dotazníku (celkový skór > 0) uvedlo 57 (81,4 %) blízkých osob a 58 (82,9 %) pacientů. Co se týče jednotlivých domén NPS, prevalence (doménový skór > 0) byla dle hodnocení blízkých osob i pacientů nejvyšší v doménách poruch nálady, poruch kontroly impulzů a poruch motivace, nejméně časté byly domény sociálně nevhodného chování a poruchy percepce a obsahu myšlení. Prevalence symptomů se přitom v hodnocení mezi pacienty a jejich blízkými nelišila v celkovém skóru ani v jednotlivých doménách.

## Tabulka 5

Prevalence neuropsychiatrických symptomů dle Dotazníku mírné behaviorální poruchy

MBI-C doména	Blízká osoba ( <i>n</i> = 70) <i>n</i> (%)	Pacient ( <i>n</i> = 70) <i>n</i> (%)	<i>p</i>	Velikost účinku
Celkový skór	57 (81,4)	58 (82,9)	0,825	0,019
Poruchy motivace	37 (52,9)	38 (54,3)	0,865	0,014
Poruchy nálady	48 (68,6)	46 (65,7)	0,719	0,030
Poruchy kontroly impulzů	46 (65,7)	40 (57,1)	0,298	0,088
Nevhodné sociální chování	10 (14,3)	11 (15,7)	0,813	0,020
Poruchy percepce a obsahu myšlení	12 (17,1)	12 (17,1)	1,000	0,000

*Poznámka.* V tabulce jsou uvedeny počty (v závorkách procenta) osob, které hodnotily v dané doméně přítomnost alespoň jednoho symptomu (skór > 0). Pro porovnání frekvence symptomů uváděné pacienty a blízkými osobami byly provedeny chí-kvadrát testy nezávislosti, velikost účinku reportována jako Cramerovo *V*. NPS = neuropsychiatrické symptomy; MBI-C = Dotazník mírné behaviorální poruchy.

Z hlediska závažnosti symptomů byl zjištěn průměrný celkový skór 8,29 (*SD* = 9,87) dle blízkých a 5,73 (*SD* = 5,74) dle sebehodnocení pacientů. Diagnózu MBI dle cut-off stanoveného v předchozích studiích (celkový skór > 7) splňovalo 28 (40 %) osob dle hodnocení blízkých a 21 (30 %) osob dle sebehodnocení pacientů. Rozdíl v počtu osob, které by získaly diagnózu MBI dle blízkých a dle pacientů nebyl statisticky významný,  $\chi^2(1, 140) = 1,54$ ,  $p = 0,215$ , Cramerovo *V* = 0,105. Z jednotlivých domén NPS označovali blízcí nejvyššími skóry poruchy nálady a poruchy kontroly impulzů, následně poruchy motivace a nejnižší skórovali nevhodné sociální chování a poruchy percepce a obsahu myšlení. Dle pacientů bylo pořadí závažnosti domén NPS odlišné pouze v oblasti poruch kontroly impulzů, která následovala až po poruchách motivace. Pokud vezmeme v potaz odlišný počet položek v jednotlivých doménách a součty bodů vždy počtem položek vydělíme, je možné lépe

porovnat závažnost jednotlivých domén mezi sebou. Pořadí závažnosti však v takovém případě zůstává téměř stejné, a to dle pacienta i blízkého následující: poruchy nálady, poruchy motivace, poruchy kontroly impulzů, nevhodné sociální chování a poruchy percepce a obsahu myšlení. Konkrétní skóry jsou pro blízké osoby uvedeny v Tabulce 6 a pro pacienty v Tabulce 7, pro úplnost jsou také uvedeny dosažené hodnoty vnitřní konzistence dotazníku a jednotlivých domén. Průměrné skóry pro skupiny SCD a MCI zvlášť jsou pro doplnění uvedeny v Příloze 1 a v Příloze 2.

### Tabulka 6

*Souhrnné popisné statistiky pro MBI-C blízká osoba (n = 70)*

<b>MBI-C doména (rozsah)</b>	<b>Průměrný skór <i>M</i> (<i>SD</i>; rozsah)</b>	<b>Průměrný skór na položku <i>M</i> (<i>SD</i>; rozsah)</b>	<b><math>\omega</math></b>
Celkový skór (0–102)	8,29 (9,87; 0–58)	0,24 (0,28; 0–1,62)	0,94
Poruchy motivace (0–18)	1,87 (2,82; 0–13)	0,32 (0,47; 0–2,17)	0,86
Poruchy nálady (0–18)	2,90 (3,65; 0–16)	0,49 (0,62; 0–2,67)	0,89
Poruchy kontroly impulzů (0–36)	2,86 (4,05; 0–24)	0,24 (0,34; 0–2,00)	0,85
Nevhodné sociální chování (0–15)	0,36 (1,05; 0–6)	0,07 (0,21; 0–1,20)	0,82
Poruchy percepce a obsahu myšlení (0–15)	0,30 (0,95; 0–7)	0,06 (0,19; 0–1,40)	0,78

*Poznámka.* MBI-C = Dotazník mírné behaviorální poruchy;  $\omega$  = McDonaldovo omega pro vnitřní reliabilitu jednotlivých domén a celého dotazníku.

## Tabulka 7

*Souhrnné popisné statistiky pro MBI-C pacient (n = 70)*

<b>MBI-C doména (rozsah)</b>	<b>Průměrný skór <i>M</i> (<i>SD</i>; rozsah)</b>	<b>Průměrný skór na položku <i>M</i> (<i>SD</i>; rozsah)</b>	<b><math>\omega</math></b>
Celkový skór (0–102)	5,73 (5,74; 0–31)	0,17 (0,17; 0–0,91)	0,85
Poruchy motivace (0–18)	1,70 (2,42; 0–10)	0,28 (0,40; 0–1,67)	0,76
Poruchy nálady (0–18)	2,20 (2,49; 0–12)	0,36 (0,41; 0–2,00)	0,74
Poruchy kontroly impulzů (0–36)	1,40 (1,95; 0–11)	0,12 (0,16; 0–0,92)	0,69
Nevhodné sociální chování (0–15)	0,24 (0,65; 0–3)	0,05 (0,13; 0–0,60)	0,61
Poruchy percepce a obsahu myšlení (0–15)	0,19 (0,43; 0–2)	0,04 (0,09; 0–0,40)	0,27 <sup>a</sup>

*Poznámka.* MBI-C = Dotazník mírné behaviorální poruchy;  $\omega$  = McDonaldovo omega pro vnitřní reliabilitu jednotlivých domén a celého dotazníku.

<sup>a</sup>z analýzy reliability byly vynechány dvě položky (5a paranoia vůči lidem a 5c grandiózní představy o sobě), jelikož v nich žádný účastník neskóroval > 0.

V Tabulce 8 jsou uvedeny průměrné rozdíly v hodnocení mezi pacientem a blízkou osobou získané odečtením skóru pacienta od skóru blízké osoby. Kladné hodnoty tedy znamenají, že blízká osoba hodnotila více symptomů než pacient, záporné hodnoty naopak poukazují na vyšší hodnocení pacientem než blízkou osobou. Největší diskrepance v hodnocení NPS se vyskytla v doméně poruch kontroly impulzů ( $t(69) = 3,74, p < 0,001, d = 0,447$ ) a v celkovém skóru ( $t(69) = 2,50, p = 0,015, d = 0,299$ ). Blížíci se hladině signifikance byl také rozdíl v hodnocení poruch nálady ( $t(69) = 1,89, p = 0,063, d = 0,226$ ). Ve všech případech přitom uváděla blízká osoba více symptomů než pacient. Rozložení hodnot rozdílů v celkovém skóru a v jednotlivých doménách MBI-C je zobrazeno ve violin plotech v Obrázku 4. Z grafů je patrné, že většina rozdílů se pohybuje kolem 0, avšak u některých

osob je přítomna větší diskrepance, a to ve směru, že blízká osoba hodnotí symptomy jako výraznější než pacient. To se týká především domén poruch kontroly impulzů a poruch nálady. Účastníci, u kterých je diskrepance vyšší, jsou většinou osoby s hlubším kognitivním deficitem.

### Tabulka 8

*Rozdíly v hodnocení v MBI-C mezi blízkou osobou a pacientem*

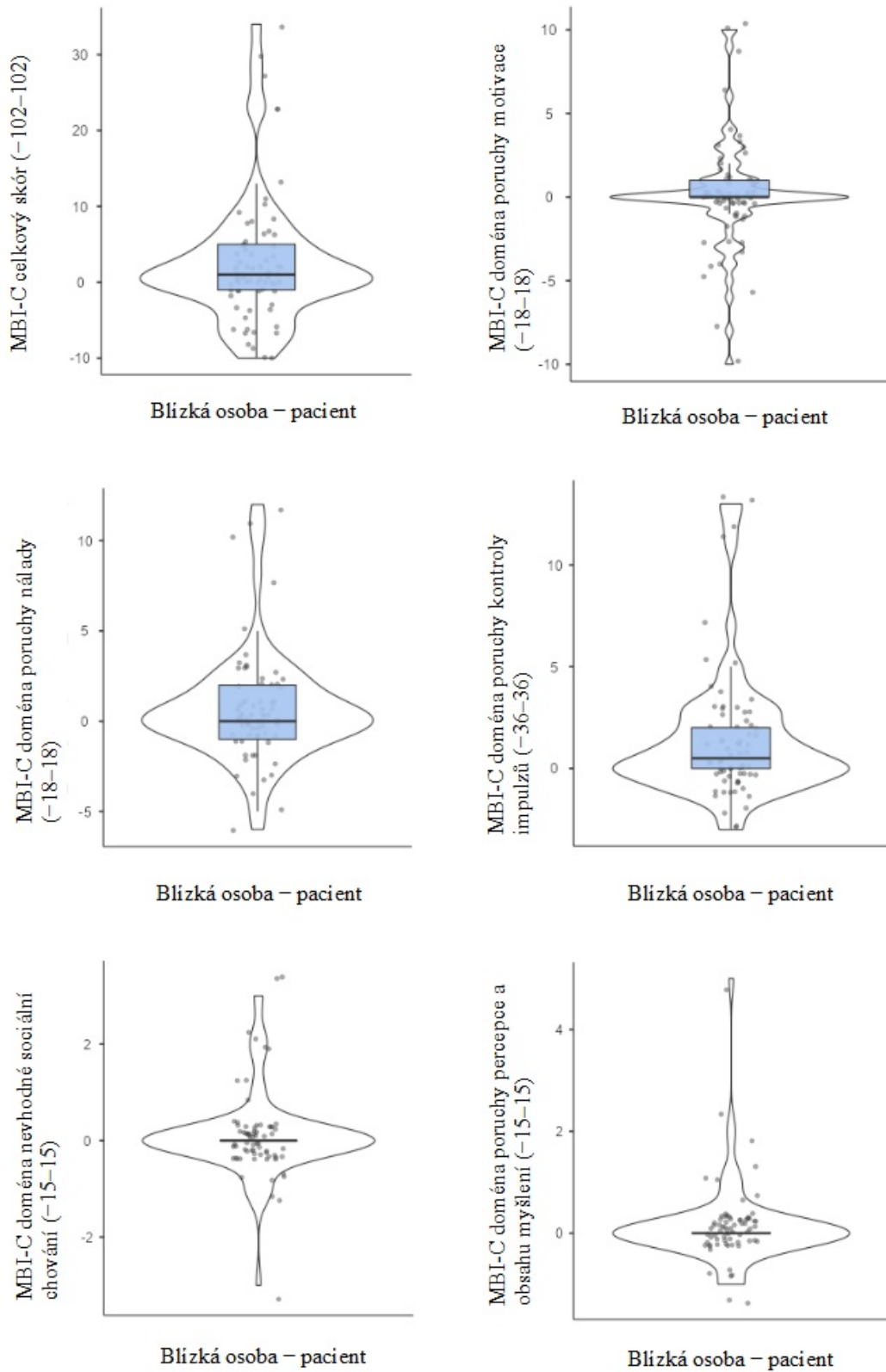
<b>MBI-C doména (rozsah)<sup>a</sup></b>	<b>Rozdíl blízká osoba – pacient (n = 70) M (SD; rozsah)</b>	<b>p</b>	<b>Velikost účinku</b>
Celkový skór (–120–102)	2,56 (8,56; –10–34)	0,015	0,299
Poruchy motivace (–18–18)	0,17 (3,20; –10–10)	0,655	0,054
Poruchy nálady (–18–18)	0,70 (3,09; –6–12)	0,063	0,226
Poruchy kontroly impulzů (–36–36)	1,46 (3,26; –3–13)	<0,001	0,447
Nevhodné sociální chování (–15–15)	0,11 (0,86; –3–3)	0,270	0,133
Poruchy percepce a obsahu myšlení (–15–15)	0,11 (0,79; –1–5)	0,230	0,145

*Poznámka.* Pro porovnání hodnocení blízké osoby a pacienta byly použity párové *t*-testy, velikost účinku je reportována jako Cohenovo *d*. MBI-C = Dotazník mírné behaviorální poruchy.

<sup>a</sup>v tomto sloupci jsou v závorkách uvedeny maximální možné rozsahy rozdílů mezi hodnocením blízké osoby a pacienta pro celkový skór a jednotlivé domény

## Obrázek 4

Rozložení rozdílů v hodnocení NPS dle blízké osoby a pacienta v dotazníku MBI-C



*Poznámka.* Grafy zobrazují rozložení hodnot získaných odečtením skóru pacienta od skóru blízké osoby v dotazníku MBI-C (pro celkový skór a jednotlivé doménové skóre). Pro lepší orientaci je v popisu osy y vždy v závorce uveden rozsah maximálního možného rozdílu u dané domény. NPS = neuropsychiatrické symptomy; MBI-C = Dotazník mírné behaviorální poruchy.

Míra shody mezi hodnocením blízkých a pacientů byla dále zjišťována pomocí metody ICC v celkovém skóru a doménových skórech. Hodnoty ICC ukazovaly sice na statisticky významný vztah mezi hodnoceními, avšak pouze na úrovni nízké ( $< 0,5$ ) až střední ( $0,5-0,75$ ) shody v hodnocení (Koo & Li, 2016), přičemž nejmenší shoda byla v doméně poruch motivace. Z grafu (Obrázek 4) je možné vidět, že v této doméně byla velká diskrepance oběma směry, tedy že v některých dyádách uváděl blízký více symptomů než pacient a v jiných pacient více než blízký. Hodnoty ICC pro celkový skór a jednotlivé domény jsou uvedeny v Tabulce 9.

### Tabulka 9

*Míra shody v hodnocení NPS mezi blízkou osobou a pacientem – ICC analýza*

MBI-C doména	ICC [95% CI]	<i>p</i>
Celkový skór	0,591 [0,339; 0,746]	$< 0,001$
Poruchy motivace	0,414 [0,054; 0,637]	0,015
Poruchy nálady	0,668 [0,467; 0,793]	$< 0,001$
Poruchy kontroly impulzů	0,603 [0,306; 0,766]	0,001
Nevhodné sociální chování	0,678 [0,483; 0,799]	$< 0,001$
Poruchy percepce a obsahu myšlení	0,598 [0,355; 0,749]	$< 0,001$

*Poznámka.* NPS = neuropsychiatrické symptomy; MBI-C = Dotazník mírné behaviorální poruchy; ICC = koeficient vnitrotřídní korelace, model two-way, typ agreement, průměry hodnot; 95% CI = 95% konfidenční interval.

Zkoumána byla také souvislost rozdílů v hodnocení NPS s mírou kognitivního deficitu pacientů. Pro tento cíl byly provedeny korelace rozdílu mezi pacientem a blízkým v celkovém skóru MBI-C s měřítkem globální kognitivní výkonnosti MMSE. Dále byly cíleně otestovány

ty domény MBI-C, u kterých byl zjištěn významný rozdíl v hodnocení mezi pacientem a blízkou osobou, což byla pouze doména impulzivity. Byly zjištěny signifikantní slabé negativní korelace pro rozdíl mezi pacientem a blízkým v celkovém skóru MBI-C s MMSE,  $r(70) = -0,24, p = 0,049$ , i pro rozdíl v doméně poruch kontroly impulzů a MMSE,  $r(70) = -0,27, p = 0,025$ . Čím nižší je MMSE, tím větší je tedy rozdíl v hodnocení NPS.

## 7 Diskuse

Cílem této diplomové práce bylo prozkoumat a popsat výskyt NPS a rozdíly v jejich hodnocení mezi pacienty a jejich blízkými v dotazníku MBI-C a dále prozkoumat souvislost těchto rozdílů s mírou kognitivního deficitu. Výzkum prokázal, že pacienti a blízcí se v hodnocení NPS mezi sebou liší, a to především v celkovém skóru a v doméně poruch kontroly impulzů. Tyto rozdíly přitom slabě korelují s mírou kognitivního deficitu. Formulovány byly tři cíle a tři hypotézy, které budou v následujících odstavcích diskutovány s předchozí literaturou.

Prvním z cílů předložené práce bylo popsat prevalenci a závažnost NPS dle hodnocení pacientů a blízkých osob v dotazníku MBI-C. Alespoň jeden symptom v tomto výzkumu uvedlo 81,4 % blízkých osob a 82,9 % pacientů. To je vyšší prevalence, než jaká je uváděna ve studiích, které se také zabývaly srovnáním hodnocení NPS mezi pacienty a blízkými osobami v dotazníku MBI-C. Ve studii T.-H. Chen et al. (2022) udávalo alespoň jeden symptom v dotazníku MBI-C 43,1 % blízkých osob a 55 % pacientů, ve studii Creese et al. (2020) to bylo 54 % blízkých osob a 45 % pacientů. Vysvětlením vyšší prevalence v předložené práci může být rozdíl v náboru účastníků: soubor účastníků v našem výzkumu pocházel z klinické populace oproti běžné populaci zkoumané ve zmíněných studiích. Účastníci našeho výzkumu již vyhledali lékaře kvůli kognitivním obtížím a ukazuje se, že tyto osoby reportují více NPS, než běžná populace (Mortby et al., 2018; F. Sheikh et al., 2018). Tato prevalence je v souladu se studii, které zjišťovaly výskyt NPS pomocí hodnocení blízkých osob v dotazníku MBI-C u predementní klinické populace (Hu et al., 2023; Rao et al., 2020), studie zkoumající sebehodnocení pacientů v MBI-C na klinické populaci zatím provedena nebyla.

Hodnocení celkové závažnosti symptomů lze hodnotit z celkového skóru MBI-C, který byl v předložené práci opět mírně vyšší než v předchozích studiích (T.-H. Chen et al., 2022; Creese et al., 2020). V porovnání se studií T.-H. Chen et al. (2022) je však srovnatelný průměrný skór u pacientů: v jejich studii 5,42 ( $SD = 5,79$ ), v naší studii 5,73 ( $SD = 5,74$ ); a vyšší průměrný skór u blízkých: v jejich studii 6,17 ( $SD = 7,22$ ), v naší studii 8,29 ( $SD = 9,87$ ). To by mohlo být způsobeno opět rozdílem ve zkoumané populaci, přičemž u účastníků naší studie se mohla projevit počínající anosognozie, která způsobila podobně nízké

sebehodnocení pacientů, avšak vyšší hodnocení závažnosti symptomů dle blízkých. Toto téma bude podrobněji diskutováno dále.

Prevalence diagnózy MBI dle hodnocení blízkých v dotazníku MBI-C je ve shodě se studii zkoumajícími klinickou predementní populaci (Hu et al., 2023; Rao et al., 2020). Jednotný cut-off pro skupinu SCD a MCI (celkový skóre > 7) byl použit v souladu s předchozími studii (Hu et al., 2023; Kassam et al., 2022). Hranice pro diagnózu MBI v dotazníku MBI-C byla validována u blízkých osob (Mallo et al., 2018, 2019), pro pacienty zatím validovaný cut-off skóre není, použití stejného cut-off skóre je tedy pouze orientační.

Z hlediska jednotlivých domén NPS se jejich pořadí shoduje s předchozími srovnatelnými studii, kdy nejčastější doménou jsou poruchy nálady a nejméně častou porucha myšlení a vnímání, a to dle hodnocení pacientů i blízkých osob (Creese et al., 2020; Hu et al., 2023). Toto zjištění se mírně liší od studie T.-H. Chen et al. (2022), kde nejčastější doménou byly poruchy kontroly impulzů a až poté následovaly poruchy nálady. Zároveň v našem výzkumu byl hodnocen nejvyšší výskyt symptomů u domény nevhodného sociálního chování, zatímco v ostatních studii byly nejméně časté poruchy percepce a obsahu myšlení (Creese et al., 2020; Hu et al., 2023). Oba tyto rozdíly mohou být způsobené odlišností v použitém souboru účastníků: ve zmíněných studii, ať už populačních (T.-H. Chen et al., 2022; Creese et al., 2020) či klinických (Hu et al., 2023) nebyla nijak ošetřena homogenita vzorku z hlediska etiologie. Mohly se zde tudíž vyskytnout v mírně zvýšené míře symptomy časně spojené například s bvFTD, jako právě sociálně nevhodné chování či některé aspekty poruch kontroly impulzů (např. sexuální odbržděnost či změna stravovacích návyků).

Ze souboru účastníků předložené práce byli pacienti s bvFTD, LBD či VaD vyloučeni, stejně jako pacienti ve stádiu demence, což vedlo k cílenějšímu zaměření se na symptomy spojenými s časnými stádii AN. Tomu odpovídá, že se zde nejčastěji vyskytovaly poruchy nálady (Gallagher et al., 2017; Wise et al., 2019), a naopak nejméně často sociálně nevhodné chování, které je spojeno s časnými stádii bvFTD (Rascovsky et al., 2011) či psychotické symptomy spojené časně s LBD (McKeith et al., 2017) a s dalšími neurodegenerativními onemocněními ve stádiu demence (Wise et al., 2019). Apatie se také vyskytuje již v časných stádiích AN, avšak ještě více je spojena se stádiem demence (Gallagher et al., 2017; Sherman et al., 2018; Wise et al., 2019; Zhao et al., 2016). Doména poruch kontroly impulzů v MBI-C pak obsahuje nejvíce položek a je také nejvíce heterogenní. Některé symptomy jako agitovanost či iritabilita jsou v časných stádiích AN časté (D. R. Bateman et al., 2020; Wise et

al., 2019), naopak desihnbice, změna stravovacích návyků či ritualizované chování jsou spojené spíše s bvFTD (Cerejeira et al., 2012; Rascovsky et al., 2011). Ve shodě s těmito studii se celkově i ve studiích zkoumajících dotazník MBI-C, včetně našeho výzkumu, ukazuje, že nejčastější jsou v predementních stádiích domény poruch nálady, poruch kontroly impulzů a apatie a naopak nejméně časté je nevhodné sociální chování a psychotické symptomy, pouze s drobnými odchylkami v jejich pořadí, které byly diskutovány výše (T.-H. Chen et al., 2022; Creese et al., 2020; Hu et al., 2023; Rao et al., 2020).

Druhým cílem bylo prozkoumat míru shody v hodnocení NPS mezi pacienty a jejich blízkými. První hypotéza HA<sub>1</sub> stanovovala, že „Pacienti a jejich blízcí se budou v celkovém hodnocení NPS (dle celkového skóru v MBI-C) významně lišit.“ Tuto hypotézu je možné na základě výsledků přijmout. Ačkoli se pacienti a blízcí nelišili v prevalenci NPS (celkový skór > 0), lišili se v hodnocení závažnosti NPS, tzn. v hodnotě celkového skóru MBI-C. Byl tedy zjištěn signifikantní rozdíl v hodnocení NPS mezi pacienty a blízkými v celkovém skóru MBI-C, přičemž blízcí uváděli více symptomů než sami pacienti. To je v souladu s předchozími studii, které zkoumaly míru shody v hodnocení pacientem a blízkou osobou v dotazníku MBI-C (T.-H. Chen et al., 2022; Creese et al., 2020). Tuto hypotézu dále podporují pouze nízké až střední hodnoty ICC mezi pacienty a blízkými v celkovém skóru i jednotlivých doménách MBI-C, což je také v souladu s předchozí literaturou (T.-H. Chen et al., 2022; Creese et al., 2020). Stejně tak vyšší počet osob, které splňují cut-off pro diagnózu MBI dle blízkých než dle vlastního sebehodnocení (T.-H. Chen et al., 2022), ačkoli v naší studii tento rozdíl nebyl statisticky významný.

Tato diskrepance v hodnocení NPS mezi blízkými a pacienty může mít více příčin, a to jak na straně pacienta, tak na straně blízké osoby. Jednou z příčin nižšího hodnocení symptomů pacientem může být přítomnost anosognozie, tedy narušení náhledu na vlastní obtíže. Ukazuje se, že již ve stádiu MCI při AN může být narušen náhled na kognitivní obtíže (S. Chen et al., 2022; Vannini et al., 2020; Vogel et al., 2004), který se dále zhoršuje s progresí kognitivního deficitu (Y.-L. Chen et al., 2014; Kashiwa et al., 2005; Vannini et al., 2020). V jedné z předchozích studií byla zjištěna přímo souvislost narušeného náhledu a diskrepance v hodnocení deprese mezi pacientem a blízkým (Snow et al., 2005). V mnoha studiích se také prokazuje souvislost diskrepance v hodnocení NPS s poruchami paměti (Brunet et al., 2020; Calamia & Bernstein, 2017; Gold et al., 2020), přičemž poruchy paměti jsou zároveň spojeny s anosognózií (De Carolis et al., 2015; Galioto et al., 2015). Diskrepance v hodnocení však může být způsobena či zvýrazněna i dalšími faktory.

Ze strany blízké osoby může být hodnocení zkresleno pocíťovanou zátěží z kontaktu s pacientem a jeho symptomy: ukazuje se, že blízcí s vyšší mírou pocíťované zátěže mají tendenci symptomy pacienta nadhodnocovat (Chang et al., 2011; Pfeifer et al., 2013). Jelikož z některých studií vyplývá souvislost anosognozie a blízkou osobou pocíťované zátěže (např. Kelleher et al., 2016), mohly by se tyto efekty v diskrepanci hodnocení NPS počítat. Svou roli by mohla hrát také podoba vztahu blízké osoby s pacientem. Ukazuje se, že nezáleží na tom, zda je blízký hodnotitel partnerem, dítětem či jinou blízkou osobou pacienta (Chang et al., 2011; T.-H. Chen et al., 2022; Gold et al., 2020; Pfeifer et al., 2013), roli by tak mohla hrát spíše kvalita vztahu.

Druhou hypotézou HA<sub>2</sub> bylo, že „Pacienti a jejich blízcí se budou nejvýrazněji lišit v hodnocení domény poruch nálady a poruch kontroly impulzů.“ Tuto hypotézu je možné na základě výsledků částečně přijmout. Naše data podpořila rozdíl v hodnocení poruch kontroly impulzů. Rozdíl v doméně poruch nálady nebyl statisticky významný, ačkoli se stanovené hladině významnosti blížil. V obou případech přitom uváděla blízká osoba více symptomů než pacient.

Zjištěný rozdíl v hodnocení domény poruch kontroly impulzů je v souladu se studií autorů Creese et al. (2020), kde to byla doména s největší diskrepancí mezi pacientem a blízkým. Příčinou diskrepance hodnocení v této doméně může být, že jde o pozorovatelné chování, kterého si blízký všímá, zatímco pacient ho může kvůli jeho stigmatizaci a snaze o udržení kladného sebeobrazu bagatelizovat (Holm et al., 2014; Isaksson et al., 2018; McDade-Montez et al., 2008). Jak zjistili autoři Creese et al. (2020), většina položek s největší mírou diskrepance se týkala negativních aspektů osobnosti pacienta, což tuto hypotézu podporuje. Chování jako tvrdohlavost, bezohlednost, iritabilita, agresivita či impulzivita se také často projevuje v situacích v kontaktu s druhými lidmi, tedy i s blízkým, který pak může na základě svého pozorování výskyt těchto symptomů nadhodnocovat, a to i kvůli náročnosti a pocíťované zátěži spojené s těmito symptomy (Bozgeyik et al., 2019; Matsumoto et al., 2007)

Co se týče poruch nálady, byl předpoklad, že se hodnocení této domény bude lišit, jelikož jde o nejčastější NPS v časných stádiích AN (Gallagher et al., 2017; Geda et al., 2013; Wise et al., 2019) a zároveň se v mnoha studiích ukazuje diskrepance mezi pacienty a blízkými v této doméně (Brunet et al., 2020; Calamia & Bernstein, 2017; Gold et al., 2020; Kwak et al., 2023), a to i ve studii zabývající se přímo dotazníkem MBI-C (T.-H. Chen et al.,

2022). Zároveň však závěry z předchozích výzkumů nejsou jednoznačné, a to především co se týče směru, v jakém se hodnocení liší – někdy hodnotí afektivní symptomy jako výraznější pacient, někdy blízký. Zdá se přitom, že by to mohlo nejspíše souviset s mírou kognitivního deficitu: kognitivně zdraví jedinci uvádějí více symptomů než blízký (T.-H. Chen et al., 2022; Guercio et al., 2015), zatímco se zhoršujícím se kognitivním deficitem uvádí pacienti méně symptomů než blízcí (Calamia & Bernstein, 2017; Kashiwa et al., 2005). V některých studiích však byla s větším kognitivním deficitem spojena větší diskrepance v obou směrech, tedy pacienti hodnotící méně afektivních symptomů než blízcí, ale zároveň i pacienti hodnotící výraznější afektivní symptomy než blízcí (Brunet et al., 2020; Gold et al., 2020; Kwak et al., 2023). Většinou se však ve studiích těmito případy, kdy blízký reflektuje méně symptomů než pacient, nezabývali, tyto výsledky nijak neinterpretovali či je úplně vynechali z analýz.

Ve studii srovnatelné s předloženým výzkumem, T.-H. Chen et al. (2022), výzkumníci zjistili, že pacienti uváděli v doméně poruch nálady významně více symptomů než blízcí (byla to také jediná doména, ve které zjistili významný rozdíl v hodnocení). Oproti tomu v předložené práci pacienti uváděli méně symptomů než blízcí. Jednou z příčin tohoto nesouladu může být použití rozdílného vzorku, kdy studie autorů T.-H. Chen et al. (2022) je populační studií, navíc s nejasným výskytem osob s SCD a MCI. V naší studii je zkoumána klinická populace, u které je přítomno obecně více NPS, obzvláště afektivních symptomů (Mortby et al., 2018; F. Sheikh et al., 2018). Hrubé skóry NPS v naší studii jsou v celkovém skóru i ve všech doménách vyšší než u autorů T.-H. Chen et al. (2022), stejně tak v doméně poruch nálady. To může způsobit, že symptomy jsou již výraznější a zatímco v populačním vzorku T.-H. Chen et al. (2022) mohou své prožívání lépe reflektovat pacienti a blízkým nemusí být jejich prožívání zřejmé (Guercio et al., 2015), v klinickém vzorku s výraznějšími symptomy již mohou i blízcí tyto symptomy vnímat výrazněji. V naší studii také může být zahrnuto více osob s MCI (ve studii T.-H. Chen et al. [2022] toto nebylo hodnoceno) – ve stádiu MCI přitom již může být přítomno narušení náhledu a ukazuje se, že s větší anosognozií pacienti uvádí méně afektivních symptomů než jejich blízcí (Y.-L. Chen et al., 2014; Kashiwa et al., 2005). Oba tyto faktory mohou způsobit, že pacienti v naší studii se v hodnocení více shodují se svými blízkými a naopak uvádějí spíše méně afektivních symptomů než jejich blízcí, na rozdíl od T.-H. Chen et al. (2022). Svou roli může hrát také fakt, že skupiny s SCD a MCI, mezi kterými může být ve směru hodnocení afektivních symptomů rozdíl, byly analyzovány dohromady kvůli nízkému počtu osob s SCD. I vzhledem

k nekonzistentním výsledkům v předchozí literatuře ohledně rozdílů v hodnocení afektivity je nutné dále tyto symptomy zkoumat.

Třetím cílem bylo prozkoumat souvislost rozdílů v hodnocení NPS s mírou kognitivního deficitu pacientů. Třetí hypotéza HA<sub>3</sub> zněla: „Rozdíly v hodnocení NPS mezi pacientem a blízkou osobou v celkovém skóru MBI-C budou korelovat s mírou kognitivního deficitu pacientů.“ Tuto hypotézu je možné na základě výsledků přijmout. Výzkum ukázal, že čím nižší bylo MMSE, tím větší byla diskrepance v hodnocení NPS mezi pacientem a blízkou osobou v celkovém skóru. Byla také zjištěna souvislost diskrepance s kognitivním deficitem v doméně poruch kontroly impulzů, kde byl významný rozdíl v hodnocení mezi pacientem a blízkou osobou. Tato zjištění odpovídají předchozí literatuře, kde se prokázala zvětšující se diskrepance v hodnocení NPS s vyšší mírou kognitivního deficitu, a to především v oblasti paměti (Brunet et al., 2020; Calamia & Bernstein, 2017; Gold et al., 2020). Vysvětlením by mohla být opět přítomnost anosognozie u některých pacientů, jak již bylo diskutováno výše. Korelace v našem výzkumu jsou však slabé, což může souviset s tím, že naše populace měla celkově pouze lehký kognitivní deficit s malou variabilitou, a tak se tato souvislost nemusela plně projevit.

Celkově se tedy ukázalo, že pacienti a blízcí se v hodnocení NPS liší, a to především v doméně poruch kontroly impulzů. Tato diskrepance v hodnocení přitom koreluje s mírou kognitivního deficitu. Tyto rozdíly by tak mohly souviset s narušením náhledu na vlastní obtíže a mohly by být prediktivní pro rozvoj kognitivního deficitu a progresi neurodegenerativního onemocnění, podobně jako je tomu u narušení náhledu v oblasti aktivit denního života či kognice (Bastin et al., 2021; Tabert et al., 2002). Zároveň to neznamená, že by měl v hodnocení symptomů pravdu blízký, nebo pacient, i vzhledem ke vstupujícím faktorům na obou stranách, které byly diskutovány. Důležité jsou obě informace a hodnocení míry jejich souladu či diskrepance. Bude však potřeba tyto výsledky prověřit v dalším výzkumu.

Největším přínosem tohoto výzkumu je, že jde o vůbec první studii, která zkoumá rozdíly v hodnocení NPS mezi pacientem a blízkou osobou v dotazníku MBI-C u klinické populace, a to jak mezi českými, tak i mezi zahraničními studiemi. Mezi další silné stránky tohoto výzkumu patří také využití dotazníku MBI-C pro zkoumání NPS u predementní populace, jelikož tento dotazník byl vytvořen právě pro predementní stádia a zachycuje komplexně širší škálu NPS. Některé předchozí studie zkoumající hodnocení NPS pacientem

a blízkou osobou používaly pro srovnání různé metody (např. Brunet et al., 2020; Calamia & Bernstein, 2017; Gold et al., 2020), takže není možné odlišit rozdíly způsobené odlišností v samotném hodnocení a rozdíly způsobené odlišností metod. Dotazník MBI-C oproti tomu umožňuje posoudit hodnocení NPS na ekvivalentních položkách pro pacienta i blízkého. Nakonec je silnou stránkou také neuropsychologicky dobře definovaný vzorek, který vychází z dlouhodobé a etablované studie CBAS.

Provedený výzkum má také určité limity. Jedním z omezení je použitý soubor účastníků. Jde o klinickou populaci osob, které vyhledaly lékaře kvůli obtížím s pamětí či jinými kognitivními funkcemi. U této populace je prevalence NPS vyšší než u běžné populace (Mortby et al., 2018; F. Sheikh et al., 2018), představená data je proto potřeba interpretovat s tímto vědomím a nelze je generalizovat na celou populaci. Použitý soubor je dále omezen svým počtem. Některé výsledky jsou na hraně statistické významnosti, což by se mohlo změnit s použitím většího výzkumného souboru. Nepodařilo se totiž získat dostatečné množství účastníků, které by bylo potřeba dle power analýzy, a to především z důvodu vyřazení účastníků s cílem získání etiologicalky co nejhomogennějšího souboru. Budoucí výzkum by tedy měl představené výsledky ověřit na větším souboru osob. Kvůli nízkému počtu osob ve skupině SCD byla tato skupina sloučena se skupinou MCI. Jedná se o kontinuum predementní populace a všichni účastníci byli vyšetřeni stejným způsobem. Bylo by však užitečné prozkoumat NPS a rozdíly v jejich hodnocení mezi pacienty a blízkými také zvlášť u skupin s SCD a s MCI. Ukazuje se totiž, že tyto dvě skupiny se mohou v hodnocení vlastních NPS dále lišit: kognitivně zdraví mohou symptomy hodnotit jako závažnější než jejich blízcí (Guercio et al., 2015), zatímco ve stádiu MCI již pacienti hodnotí symptomy spíše méně než blízké osoby (Y.-L. Chen et al., 2014; Kashiwa et al., 2005). Dále je potřeba zmínit také fakt, že jsme neměli k dispozici informace o kognici blízkých osob, přičemž jejich případný kognitivní deficit nebo míra náhledu by mohly hodnocení NPS u pacientů zkreslit. Žádná z předchozích studií však faktory na straně blízkých osob nekontrolovala a tento aspekt by tak mohl být předmětem dalších výzkumů. Dalším limitem naší studie může být nevyužití biomarkerů pro definování pacientů s AN. To by mohlo způsobit nižší homogenitu vzorku z hlediska etiologie a tedy i vyšší variabilitu v reportovaných NPS, jelikož např. u bvFTD je častější časně přítomné sociálně nevhodné chování a poruchy kontroly impulzů (Rascovsky et al., 2011), u LBD jsou zase časně přítomné halucinace (McKeith et al., 2017). Odlišnosti mohou být i v narušení náhledu, kdy např. u vaskulární etiologie zůstává náhled dlouho zachován, zatímco u bvFTD je náhled narušen časněji než u AN (Karantzoulis & Galvin,

2011). Byla však snaha tento aspekt ošetřit vyloučením všech onemocnění s jinou etiologií než AN dle klinických kritérií, výsledky by tedy tímto neměly být příliš zkresleny. Zároveň tento vzorek více odpovídá rutinní klinické praxi, kde jsou biomarkery často nedostupné.

Se zmíněnými limity předložené studie souvisí také některá doporučení pro další výzkum. V navazujícím výzkumu by bylo přínosné zaměřit se na rozdíly mezi skupinami SCD a MCI v hodnocení NPS u pacientů a jejich blízkých osob, jak již zaznělo v předchozí části věnované limitům studie. Dále by bylo užitečné zhodnotit rozdíly mezi skupinami aMCI a naMCI, jelikož se ukazuje, že narušení náhledu významně souvisí s poruchami mnestických funkcí (De Carolis et al., 2015; Galioto et al., 2015). Tyto výsledky by mohly přispět ke zjištění, do jaké míry za rozdíly v hodnocení NPS mezi pacienty a blízkými stojí narušený náhled. Pro tyto cíle bude potřeba získat větší vzorek osob, kde bude dostatečné zastoupení osob s SCD, aMCI i naMCI. Zároveň bude užitečné na větším vzorku ověřit souvislost diskrepance v hodnocení NPS s mírou kognitivního deficitu. Pokud by se tato souvislost projevila, diskrepance v hodnocení NPS by mohla mít prediktivní hodnotu z hlediska rizika konverze do demence. V tomto ohledu by bylo také velmi přínosné provést longitudinální studii, kde by byly sledovány osoby ve vývoji jejich neurodegenerativního onemocnění v souvislosti s vývojem diskrepance v hodnocení NPS mezi pacienty a blízkými v čase. V dalším výzkumu by se přitom mohl prozkoumat kromě globální kognitivní výkonnosti také vztah s jednotlivými doménami kognice. Zároveň by bylo možné věnovat se prediktivní hodnotě jednotlivých domén MBI-C a stanovit cut-off skóry pro tyto jednotlivé domény, jelikož například výskyt halucinací bude mít pravděpodobně jinou hranici závažnosti pro rozvoj onemocnění, než výskyt afektivních symptomů. Nakonec by bylo také užitečné prozkoumat souvislost této diskrepance v MBI-C s biomarkery, jelikož taková studie zatím nebyla provedena. Autorka diplomové práce by přitom chtěla na tento výzkum navázat v rámci doktorského studia, sběr dat tedy pokračuje dále. Zde zmíněné návrhy pro další výzkum nebyly provedeny v této diplomové práci, jelikož by přesahovaly její rozsah a pozornost některým z nich bude věnována právě v rámci navazující práce.

## 8 Závěr

Předložená diplomová práce se věnovala tématu NPS v časných fázích neurodegenerativních onemocnění se zaměřením na AN. Konkrétně byla pozornost zaměřena na porovnání hodnocení NPS blízkými osobami a sebehodnocení pacienty za pomoci nedávno vytvořeného dotazníku MBI-C. Tento dotazník byl vytvořen na základě kritérií MBI tak, aby postihoval širokou škálu NPS u osob v časných fázích neurodegenerativních onemocnění. V dosavadní literatuře se ukazuje, že sebehodnocení NPS pacientem a hodnocení blízkou osobou se liší a že tento rozdíl může souviset s narušením náhledu pacienta a s mírou jeho kognitivního deficitu. Studie, které by tento fenomén zkoumaly u predementních stádií a porovnávaly tato hodnocení ve stejné škále, konkrétně v dotazníku MBI-C, však byly zatím provedeny pouze dvě.

V diplomové práci byly formulovány tři cíle. V rámci nich byla popsána prevalence a závažnost NPS hodnocených v rámci dotazníku MBI-C dle pacientů a jejich blízkých osob, kdy z jednotlivých domén se v souladu s předchozími studii ukázaly jako nejčastější poruchy nálady, dále spolu s poruchami kontroly impulzů a poruchami motivace. V rámci dalšího cíle se ukázalo rozdílné hodnocení NPS mezi pacienty a jejich blízkými, a to především v doméně poruch kontroly impulzů. Nakonec se ukázala také souvislost rozdílů v hodnocení NPS s mírou kognitivního deficitu pacientů.

Výsledky této práce podpořily zjištění z předchozí literatury ohledně rozdílnosti v hodnocení NPS mezi pacienty a jejich blízkými, které se mohou vyskytovat už v časných stádiích kognitivní poruchy. Přínosem je, že jde o první studii, která toto téma zkoumala u predementní klinické populace v rámci jedné škály, a to u dobře neuropsychologicky definovaného vzorku osob. I přes diskutované limity studie lze na základě výsledků uzavřít, že v rámci hodnocení NPS přináší hodnocení blízké osoby a sebehodnocení pacienta odlišnou informaci a může být tedy užitečné zaměřit se na obě tyto informace a jejich srovnání.

V dalším výzkumu bude potřeba tyto výsledky ověřit na větším souboru účastníků a prozkoumat rozdíly mezi jednotlivými skupinami kognitivního kontinua AN. Pro prozkoumání prediktivní hodnoty rozdílů v hodnocení NPS by bylo přínosné provést také longitudinální studii. Další výzkum by měl také ověřit souvislost rozdílů v hodnocení NPS v dotazníku MBI-C s pozitivitou biomarkerů AN.

## Reference

- 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*, 7(3), 270–279.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert, S. M., Michaels, K., Padilla, M., Pelton, G., Bell, K., Marder, K., Stern, Y., & Devanand, D. P. (1999). Functional significance of mild cognitive impairment in elderly patients without a dementia diagnosis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 7(3), 213–220. <https://doi.org/10.1097/00019442-199908000-00005>
- Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). Cornell scale for depression in dementia. *Biological Psychiatry*, 23(3), 271–284.  
[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90038-8)
- Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Golledge, J., & Flicker, L. (2017). Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Translational Psychiatry*, 7(5).  
<https://doi.org/10.1038/tp.2017.90>
- Amariglio, R. E., Townsend, M. K., Grodstein, F., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2011). Specific subjective memory complaints in older persons may indicate poor cognitive function: Memory complaints and objective cognitive testing. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(9), 1612–1617. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03543.x>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.

- American Psychological Association (2020). *Publication manual of the American Psychological Association: The official guide to APA style* (7th ed.). American Psychological Association.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H., & Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, *64*(5), 492–498. <https://doi.org/10.1002/ana.21509>
- 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>
- Auer, S. R., Monteiro, I. M., & Reisberg, B. (1996). The Empirical Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (E-BEHAVE-AD) rating scale. *International Psychogeriatrics*, *8*(2), 247–266. <https://doi.org/10.1017/S1041610296002621>
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: Depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica*, *127*(5), 344–350. <https://doi.org/10.1111/ane.12038>
- Bartoš, A., Martínek, P., Bezdíček, O., Buček, A., & Řípová, D. (2008). Dotazník funkčního stavu FAQ-CZ: Česká verze pro zhodnocení každodenních aktivit pacientů s Alzheimerovou nemocí. *Psychiatrie pro praxi*, *9*(1), 31–34.
- Bastin, C., Giacomelli, F., Miévis, F., Lemaire, C., Guillaume, B., & Salmon, E. (2021). Anosognosia in mild cognitive impairment: Lack of awareness of memory difficulties characterizes prodromal Alzheimer's disease. *Frontiers in Psychiatry*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.631518>
- 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. (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). <https://doi.org/10.1002/trc2.12016>
- 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>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55(6), 893–897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. F. (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](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13)
- Bezdiček, O., Lukavský, J., & Preiss, M. (2011). Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 74/107(1), 36–42.
- 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>
- 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. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(6), 693–721. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.865699>
- Bozgeyik, G., Ipekcioglu, D., Yazar, M. S., & Ilnem, M. C. (2019). Behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease associated with caregiver burden and depression. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(4), 656–664. <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1541646>

- Brodaty, H., & Connors, M. H. (2020). Pseudodementia, pseudo-pseudodementia, and pseudodepression. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *12*, 1–8. <https://doi.org/10.1002/dad2.12027>
- Brunet, H. E., Cummings, J. L., Banks, S. J., & Miller, J. B. (2020). Awareness of psychiatric symptoms in a mixed clinical sample of older adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *33*(3), 124–134. <https://doi.org/10.1177/0891988719868311>
- Calamia, M., & Bernstein, J. P. K. (2017). Comparison of self-reported and informant-reported depressive symptoms in an outpatient neuropsychology clinic sample. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *39*(6), 525–533. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1240759>
- Caselli, R. J., Chen, K., Locke, D. E. C., Lee, W., Roontiva, A., Bandy, D., Fleisher, A. S., & Reiman, E. M. (2014). Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(1), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.003>
- Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in Neurology*, *3*, 1–21. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>
- Chang, Y.-P., Edwards, D. F., & Lach, H. W. (2011). The collateral source version of the Geriatric Depression Scale: Evaluation of psychometric properties and discrepancy between collateral sources and patients with dementia in reporting depression. *International Psychogeriatrics*, *23*(6), 961–968. <https://doi.org/10.1017/S1041610211000147>
- Chen, S., Song, Y., Wu, H., Ge, H., Qi, W., Xi, Y., Wu, J., Ji, Y., Chen, K., Lin, X., & Chen, J. (2022). Hyperconnectivity associated with anosognosia accelerating clinical progression in amnesic mild cognitive impairment. *ACS Chemical Neuroscience*, *13*(1), 120–133. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.1c00595>
- Chen, T.-H., Yeh, Y.-C., Huang, M.-F., Chen, H.-M., Lee, J.-I., & Chen, C.-S. (2022). Validation and comparison of the informant-rated and self-rated versions of the Mild Behavioral Impairment Checklist. *Journal of Alzheimer's Disease*, *90*(3), 1203–1213. <https://doi.org/10.3233/JAD-220006>

- Chen, Y., Dang, M., & Zhang, Z. (2021). Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review of symptom-general and -specific lesion patterns. *Molecular Neurodegeneration*, *16*(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00456-1>
- Chen, Y.-L., Chen, H.-M., Huang, M.-F., Yeh, Y.-C., Yen, C.-F., & Chen, C.-S. (2014). Clinical correlates of unawareness of deficits among patients with dementia due to Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, *29*(6), 533–539. <https://doi.org/10.1177/1533317514523484>
- Cohen-Mansfield, J. (1986). Agitated behaviors in the elderly: II. preliminary results in the cognitively deteriorated. *Journal of the American Geriatrics Society*, *34*(10), 722–727. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1986.tb04303.x>
- Constantinides, V. C., Paraskevas, G. P., Paraskevas, P. G., Stefanis, L., & Kapaki, E. (2019). Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, *1*, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.08.005>
- Creese, B., Brooker, H., Ismail, Z., Wesnes, K., Hampshire, A., Khan, Z., Megalogeni, M., Corbett, A., Aarsland, D., & Ballard, C. (2019). Mild behavioral impairment as a marker of cognitive decline in cognitively normal older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(8), 823–834. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.215>
- 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>
- Creese, B., & Ismail, Z. (2022). Mild behavioral impairment: Measurement and clinical correlates of a novel marker of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00949-7>
- 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)

- Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, *48*(5, Suppl 6), S10–S16.  
[https://doi.org/10.1212/WNL.48.5\\_Suppl\\_6.10S](https://doi.org/10.1212/WNL.48.5_Suppl_6.10S)
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308–2308. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308>
- De Carolis, A., Cipollini, V., Corigliano, V., Comparelli, A., Sepe-Monti, M., Orzi, F., Ferracuti, S., & Giubilei, F. (2015). Anosognosia in people with cognitive impairment: Association with cognitive deficits and behavioral disturbances. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *5*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1159/000367987>
- de Medeiros, K., Robert, P., Gauthier, S., Stella, F., Politis, A., Leoutsakos, J., Taragano, F., 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>
- de Mendonça, A., Ribeiro, F., Guerreiro, M., & Garcia, C. (2004). Frontotemporal mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *6*(1), 1–9.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-2004-6101>
- Devanand, D. P., Miller, L., Richards, M., Marder, K., Bell, K., Mayeux, R., & Stern, Y. (1992). The Columbia University scale for psychopathology in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *49*(4), 371–376.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530280051022>
- 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.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic 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)

- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R. J., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- 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., 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" (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., Graff-Radford, N. R., Wszolek, Z., Van Gerpen, J., Uitti, R., Pedraza, O., Murray, M. E., Aakre, J., Parisi, J., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2013). Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *81*(23), 2032–2038. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47>
- 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>
- 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*, *73*(3), 1143–1156. <https://doi.org/10.3233/JAD-190828>

- 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>
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., & Walhovd, K. B. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology, 117*, 20–40.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.02.004>
- Galioto, R., Thamilavel, S., Blum, A. S., & Tremont, G. (2015). Awareness of cognitive deficits in older adults with epilepsy and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 37*(8), 785–793.  
<https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1053844>
- Gallagher, D., Coen, R., Kilroy, D., Belinski, K., Bruce, I., Coakley, D., Walsh, B., Cunningham, C., & Lawlor, B. A. (2011). Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 26*(2), 166–172. <https://doi.org/10.1002/gps.2509>
- Gallagher, D., Fischer, C. E., & Iaboni, A. (2017). Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: An update on prevalence, mechanisms, and clinical significance. *The Canadian Journal of Psychiatry, 62*(3), 161–169.  
<https://doi.org/10.1177/0706743716648296>
- Ganguli, M., Snitz, B. E., Saxton, J. A., Chang, C.-C. H., Lee, C.-W., Vander Bilt, J., Hughes, T. F., Loewenstein, D. A., Unverzagt, F. W., & Petersen, R. C. (2011). Outcomes of mild cognitive impairment by definition: A population study. *Archives of Neurology, 68*(6). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.101>
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Smith, G. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Rocca, W. A. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: Population-based study. *Archives of General Psychiatry, 65*(10), 1193. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1193>

- 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. *American Journal of Psychiatry*, *171*(5), 572–581. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060821>
- 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*, *9*(5), 602–608. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.12.001>
- Gold, D., Rosowsky, E., Piryatinsky, I., & Sinclair, S. J. (2020). Comparing patient and informant ratings of depressive symptoms in various stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *34*(5), 535–550. <https://doi.org/10.1037/neu0000630>
- 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>
- Guercio, B. J., Donovan, N. J., Munro, C. E., Aghjayan, S. L., Wigman, S. E., Locascio, J. J., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2015). The Apathy Evaluation Scale: A comparison of subject, informant, and clinician report in cognitively normal elderly and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *47*(2), 421–432. <https://doi.org/10.3233/JAD-150146>
- Havlík, F., Mana, J., Dušek, P., Jech, R., Růžička, E., Kopeček, M., Georgi, H., & Bezdíček, O. (2020). Brief Visuospatial Memory Test-Revised: Normative data and clinical utility of learning indices in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental*

*Neuropsychology*, 42(10), 1099–1110.

<https://doi.org/10.1080/13803395.2020.1845303>

- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., McAvoy, M., Morris, J. C., & Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: Evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, 14(4), 410–423. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh003>
- Hohman, T. J., Beason-Held, L. L., Lamar, M., & Resnick, S. M. (2011). Subjective cognitive complaints and longitudinal changes in memory and brain function. *Neuropsychology*, 25(1), 125–130. <https://doi.org/10.1037/a0020859>
- Holm, A. L., Lyberg, A., & Severinsson, E. (2014). Living with stigma: Depressed elderly persons' experiences of physical health problems. *Nursing Research and Practice*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/527920>
- Hort, J., Laczó, J., & Vyhnálek, M. (2019). Alzheimerova nemoc. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (2nd ed., pp. 136–151). Mladá fronta.
- Hu, S., Patten, S., Charlton, A., Fischer, K., Fick, G., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2023). Validating the Mild Behavioral Impairment Checklist in a cognitive clinic: Comparisons with the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 36(2), 107–120. <https://doi.org/10.1177/08919887221093353>
- Isaksson, A., Corker, E., Cotney, J., Hamilton, S., Pinfold, V., Rose, D., Rüşch, N., Henderson, C., Thornicroft, G., & Evans-Lacko, S. (2018). Coping with stigma and discrimination: Evidence from mental health service users in England. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 27(6), 577–588. <https://doi.org/10.1017/S204579601700021X>
- 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. (2017). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A rating

- scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia populations. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(3), 929–938. <https://doi.org/10.3233/JAD-160979>
- 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*, 80(1), 459–469. <https://doi.org/10.3233/JAD-201184>
- 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*, 12(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017>
- 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., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- 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., & 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)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., Flier, W. M., Glodzik, L., Harten, A. C., Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>

- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, *19*(3), 271–278.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- 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). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01206-z>
- Karantzoulis, S., & Galvin, J. E. (2011). Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *11*(11), 1579–1591.  
<https://doi.org/10.1586/ern.11.155>
- Kashiwa, Y., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Nakamura, K., Ueda, H., & Fukui, K. (2005). Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *59*(6), 697–704. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01439.x>
- Kassam, F., Chen, H., Nosheny, R. L., McGirr, A., Williams, T., Ng, N., Camacho, M., Mackin, R. S., Weiner, M. W., & Ismail, Z. (2022). Cognitive profile of people with mild behavioral impairment in Brain Health Registry participants. *International Psychogeriatrics*, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S1041610221002878>
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of illness in the aged: The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *The Journal of the American Medical Association*, *185*(12), 914–919. <https://doi.org/doi:10.1001/jama.1963.03060120024016>
- Kaufer, D. I., Cummings, J. L., Christine, D., Bray, T., Castellon, S., Masterman, D., MacMillan, A., Ketchel, P., & DeKosky, S. T. (1998). Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The Neuropsychiatric Inventory

- caregiver distress scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(2), 210–215.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x>
- Kaufert, D. I., Cummings, J. L., Ketchel, P., Smith, V., MacMillan, A., Shelley, T., Lopez, O., & 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>
- Kelleher, M., Tolea, M. I., & Galvin, J. E. (2016). Anosognosia increases caregiver burden in mild cognitive impairment: Anosognosia and caregiver burden. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(7), 799–808. <https://doi.org/10.1002/gps.4394>
- Koepsell, T. D. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition. *Neurology*, 79(15), 1591–1598.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e26b7>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2), 155–163.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Kwak, S., Kim, H., Oh, D. J., Jeon, Y., Oh, D. Y., Park, S. M., & Lee, J. (2023). Lower cognitive function attenuates the convergence between self-ratings and observer ratings of depressive symptoms in late-life cognitive impairment. *Brain and Behavior*, 13(3). <https://doi.org/10.1002/brb3.2898>
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3), 179–186.  
[https://doi.org/10.1093/geront/9.3\\_Part\\_1.179](https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179)
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford University Press.
- Li, S.-C., & Sikström, S. (2002). Integrative neurocomputational perspectives on cognitive aging, neuromodulation, and representation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 795–808. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00066-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00066-0)
- Liu, W., Miller, B. L., Kramer, J. H., Rankin, K., Wyss-Coray, C., Gearhart, R., Phengrasamy, L., Weiner, M., & Rosen, H. J. (2004). Behavioral disorders in the

- frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*, 62(5), 742–748.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113729.77161.C9>
- 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., Massarweh, G., Soucy, J., Tsai, I., Vitali, P., Ismail, Z., ... Gauthier, S. (2020). Mild behavioral impairment is associated with  $\beta$ -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>
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 288(12), 1475–1483.  
<https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1475>
- Mallo, S. C., Ismail, Z., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., & Juncos-Rabadán, O. (2018). Assessing mild behavioral impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in people with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(1), 83–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-180131>
- Mallo, S. C., Ismail, Z., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., & Juncos-Rabadán, O. (2019). Assessing mild behavioral impairment with the Mild Behavioral Impairment Checklist in people with subjective cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 31(2), 231–239.  
<https://doi.org/10.1017/S1041610218000698>
- Mariani, E., Monastero, R., & Mecocci, P. (2007). Mild cognitive impairment: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 12(1), 23–35. <https://doi.org/10.3233/JAD-2007-12104>
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Research*, 38(2), 143–162.  
[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-V](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-V)
- 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*, 59(3), 871–881.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-160970>
- Matěj, R., & Rusina, R. (2019). Patofyziologie neurodegenerativních nemocí. In R. Rusina & R. Matěj (Eds.), *Neurodegenerativní onemocnění* (2nd ed., pp. 27–31). Mladá fronta.
- Matsumoto, N., Ikeda, M., Fukuhara, R., Shinagawa, S., Ishikawa, T., Mori, T., Toyota, Y., Matsumoto, T., Adachi, H., Hirono, N., & Tanabe, H. (2007). Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly people in the local community. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(4), 219–224.  
<https://doi.org/10.1159/000099472>
- 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. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.643271>
- Matušková, V., Nikolai, T., Marková, H., Čechová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2020). Neuropsychiatric symptoms as early manifestation of Alzheimer's disease. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 83/116(1), 64–72.  
<https://doi.org/10.14735/amcsnn202064>
- McDade-Montez, E. A., Watson, D., O'Hara, M. W., & Denburg, N. L. (2008). The effect of symptom visibility on informant reporting. *Psychology and Aging*, 23(4), 940–946.  
<https://doi.org/10.1037/a0014297>
- 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>
- 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*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Michaud, T. L., Su, D., Siahpush, M., & Murman, D. L. (2017). The risk of incident mild cognitive impairment and progression to dementia considering mild cognitive impairment subtypes. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 7(1), 15–29. <https://doi.org/10.1159/000452486>
- 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*, 17(12), 1892–1904. <https://doi.org/10.1002/alz.12358>
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439–451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- 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*, 18(1), 11–30. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1120>
- 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>
- Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnaek, M., & Bezdicek, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative data in older adults from an international perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(3), 1233–1240. <https://doi.org/10.3233/JAD-170595>

- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička, E., & Kopeček, M. (2015). Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího věku. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *78/111(3)*, 292–299. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2015292>
- 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*, *10(2)*, 125–128. <https://doi.org/10.1097/00019442-200203000-00003>
- 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>
- Pachana, N. A., Byrne, G. J., Siddle, H., Koloski, N., Harley, E., & Arnold, E. (2007). Development and validation of the Geriatric Anxiety Inventory. *International Psychogeriatrics*, *19(01)*, 103. <https://doi.org/10.1017/S1041610206003504>
- Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Backman, L., & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, *68(19)*, 1596–1602. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260968.92345.3f>
- Palmer, K., Di Iulio, F., Varsi, A. E., Gianni, W., Sancesario, G., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2010). Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: The role of depression and apathy. *Journal of Alzheimer's Disease*, *20(1)*, 175–183. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1352>
- Park, S., Lee, J.-H., Lee, J., Cho, Y., Park, H. G., Yoo, Y., Youn, J.-H., Ryu, S.-H., Hwang, J. Y., Kim, J., & Lee, J.-Y. (2019). Interactions between subjective memory complaint

- and objective cognitive deficit on memory performances. *BMC Geriatrics*, 19(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12877-019-1322-9>
- Peters, M. E., Schwartz, S., Han, D., Rabins, P. V., Steinberg, M., Tschanz, J. T., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: The Cache County Dementia Progression Study. *American Journal of Psychiatry*, 172(5), 460–465.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040480>
- Peters, R. (2006). Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*, 82(964), 84–88.  
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036665>
- 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>
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *Continuum*, 22(2), 404–418.  
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37(3), 323–329. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>
- Pfeifer, L., Drobetz, R., Fankhauser, S., Mortby, M. E., Maercker, A., & Forstmeier, S. (2013). Caregiver rating bias in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: Impact of caregiver burden and depression on dyadic rating discrepancy across domains. *International Psychogeriatrics*, 25(8), 1345–1355.  
<https://doi.org/10.1017/S1041610213000562>
- Rao, A., Thakral, M., Saini, M., Chatterjee, P., & Dey, A. (2020). Blood biomarkers in older subjects with mild behavioral impairment: A cross-sectional study from the memory clinic, all india institute of medical sciences, India. *Journal of the Indian Academy of Geriatrics*, 16(3), 91. [https://doi.org/10.4103/jiag.jiag\\_7\\_20](https://doi.org/10.4103/jiag.jiag_7_20)

- 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*, *134*(9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Reisberg, B., Auer, S. R., & Monteiro, I. M. (1997). Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) rating scale. *International Psychogeriatrics*, *8*(S3), 301–308. <https://doi.org/10.1017/S1041610297003529>
- Reisberg, B., Monteiro, I., Torossian, C., Auer, S., Shulman, M. B., Ghimire, S., Boksay, I., Guillo BenArous, F., Osorio, R., Vengassery, A., Imran, S., Shaker, H., Noor, S., Naqvi, S., Kenowsky, S., & Xu, J. (2014). The BEHAVE-AD assessment system: A perspective, a commentary on new findings, and a historical review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *38*(1–2), 89–146. <https://doi.org/10.1159/000357839>
- Ringman, J., Medina, L., Rodriguez-Agudelo, Y., Chavez, M., Lu, P., & Cummings, J. (2009). Current concepts of mild cognitive impairment and their applicability to persons at-risk for familial Alzheimers disease. *Current Alzheimer Research*, *6*(4), 341–346. <https://doi.org/10.2174/156720509788929336>
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., & Bedoucha, P. (2002). The Apathy Inventory: Assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(12), 1099–1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Roberts, R. O., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Christianson, T. J. H., Geda, Y. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Rocca, W. A., &

- Petersen, R. C. (2014). Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*, *82*(4), 317–325.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000055>
- 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*, *21*(7), 685–695. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.006>
- Rozzini, L., Vicini Chilovi, B., Conti, M., Delrio, I., Borroni, B., Trabucchi, M., & Padovani, A. (2008). Neuropsychiatric symptoms in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *25*(1), 32–36.  
<https://doi.org/10.1159/000111133>
- Rusina, R., & Franková, V. (2020). Alzheimerova nemoc. In T. Uhrová & J. Roth (Eds.), *Neuropsychiatrie: Klinický průvodce pro ambulanti i nemocniční praxi* (pp. 539–549). Maxdorf.
- Rusina, R., Matěj, R., Cséfalvay, Z., Keller, J., Franková, V., & Vyhnálek, M. (2021). Frontotemporal dementia. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, *84/117*(1), 9–29. <https://doi.org/10.48095/cccsnn20219>
- Sáez-Fonseca, J. A., Lee, L., & Walker, Z. (2007). Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *Journal of Affective Disorders*, *101*(1–3), 123–129.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.004>
- Scholz, M. P., & Donders, J. (2022). Cognitive complaints in older adults: Relationships between self and informant report, objective test performance, and symptoms of depression. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 1–16.  
<https://doi.org/10.1080/13825585.2022.2144617>
- 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). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030379>

- 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. (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>
- 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](https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09)
- 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>
- Shin, I.-S., Carter, M., Masterman, D., Fairbanks, L., & Cummings, J. L. (2005). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*(6), 469–474. <https://doi.org/10.1097/00019442-200506000-00005>
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: A 28-year follow-up study. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 712. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>
- Snow, L., Kunik, M. E., Molinari, V., Orengo, C., Doody, R., Graham, D., & Norris, M. (2005). Accuracy of self-reported depression in persons with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(3), 389–396. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53154.x>
- Sockeel, P. (2006). The Lille Apathy Rating Scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: Validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(5), 579–584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>

- 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*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Consulting Psychologists Press*.
- 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. *Journal of Neuropsychiatry*, 4(2), 134–139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>
- Steinberg, M., Shao, H., Zandi, P., Lyketsos, C. G., Welsh-Bohmer, K. A., Norton, M. C., Breitner, J. C. S., Steffens, D. C., Tschanz, J. T., & Cache County Investigators (2008). Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: The Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 170–177. <https://doi.org/10.1002/gps.1858>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The 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)
- Tabert, M. H., Albert, S. M., Borukhova-Milov, L., Camacho, Y., Pelton, G., Liu, X., Stern, Y., & Devanand, D. P. (2002). Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: Prediction of AD. *Neurology*, 58(5), 758–764. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.5.758>
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., Zamora, D., Goodkind, M., Bell, K., Stern, Y., & Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 916–924. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.916>

- 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, 43*, 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.486>
- 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, 62*(1), 227–238. <https://doi.org/10.3233/JAD-170632>
- Taragano, F. E., Allegri, R. F., Krupitzki, H., Sarasola, D. R., Serrano, C. M., Loñ, L., & Lyketsos, C. G. (2009). Mild behavioral impairment and risk of dementia: A prospective cohort study of 358 patients. *The Journal of Clinical Psychiatry, 70*(4), 584–592. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04181>
- Taragano, F. E., Allegri, R. F., & Lyketsos, C. (2008). Mild behavioral impairment: A prodromal stage of dementia. *Dementia & Neuropsychologia, 2*(4), 256–260. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20400004>
- Thaipisuttikul, P., Jaikla, K., Sathong, S., & Wisajun, P. (2022). Rate of conversion from mild cognitive impairment to dementia in a Thai hospital-based population: A retrospective cohort. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 8*(1). <https://doi.org/10.1002/trc2.12272>
- Valech, N., Mollica, M. A., Olives, J., Tort, A., Fortea, J., Lleo, A., Belén, S.-S., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2015). Informants' perception of subjective cognitive decline helps to discriminate preclinical Alzheimer's disease from normal aging. *Journal of Alzheimer's Disease, 48*(s1), S87–S98. <https://doi.org/10.3233/JAD-150117>
- Vannini, P., Hanseeuw, B. J., Gatchel, J. R., Sikkes, S. A. M., Alzate, D., Zuluaga, Y., Moreno, S., Mendez, L., Baena, A., Ospina-Lopera, P., Tirado, V., Henao, E., Acosta-Baena, N., Giraldo, M., Lopera, F., & Quiroz, Y. T. (2020). Trajectory of unawareness

- of memory decline in individuals with autosomal dominant Alzheimer disease. *JAMA Network Open*, 3(12). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.27472>
- Verlinden, V. J. A., Geest, J. N., Bruijn, R. F. A. G., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2016). Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 12(2), 144–153. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.001>
- Vogel, A., Stokholm, J., Gade, A., Andersen, B. B., Hejl, A.-M., & Waldemar, G. (2004). Awareness of deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Do MCI patients have impaired insight? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 181–187. <https://doi.org/10.1159/000076354>
- Vyhnálek, M., Nikolai, T., Hort, J., & Laczó, J. (2021). Cognitive changes in old age: How to know that we are aging normally and how to age successfully. *Neurologie pro praxi*, 22(1), 21–26. <https://doi.org/10.36290/neu.2020.106>
- Wang, S., Jiaerken, Y., Yu, X., Shen, Z., Luo, X., Hong, H., Sun, J., Xu, X., Zhang, R., Zhou, Y., Lou, M., Huang, P., & Zhang, M. (2020). Understanding the association between psychomotor processing speed and white matter hyperintensity: A comprehensive multi-modality MR imaging study. *Human Brain Mapping*, 41(3), 605–616. <https://doi.org/10.1002/hbm.24826>
- Wise, E. A., Rosenberg, P. B., Lyketsos, C. G., & Leoutsakos, J. (2019). Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11(1), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.006>
- 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*, 8(1), 75–83. <https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00010>
- 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>

World Health Organization (2021). *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th ed.). <https://icd.who.int/en>

Yaffe, K., Petersen, R. C., Lindquist, K., Kramer, J., & Miller, B. (2006). Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 312–319. <https://doi.org/10.1159/000095427>

Yudofsky, S. C., Silver, J. M., Jackson, W., Endicott, J., & Williams, D. (1986). The overt aggression scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *American Journal of Psychiatry*, 143(1), 35–39. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.1.35>

Zhao, Q.-F., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Li, J.-Q., Wang, J., Lai, T.-J., & Yu, J.-T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 190, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>

Zlatar, Z. Z., Moore, R. C., Palmer, B. W., Thompson, W. K., & Jeste, D. V. (2014). Cognitive complaints correlate with depression rather than concurrent objective cognitive impairment in the successful aging evaluation baseline sample. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(3), 181–187. <https://doi.org/10.1177/0891988714524628>

## Přílohy

**Příloha 1:** Průměrné skóry v MBI-C pro SCD a MCI – pacient

<b>MBI-C doména (rozsah)</b>	<b>Celý soubor (<i>n</i> = 70) <i>M (SD; rozsah)</i></b>	<b>SCD (<i>n</i> = 11) <i>M (SD; rozsah)</i></b>	<b>MCI (<i>n</i> = 59) <i>M (SD; rozsah)</i></b>
Celkový skór (0–102)	5,73 (5,74; 0–31)	4,18 (3,22; 0–9)	6,02 (6,07; 0–31)
Poruchy motivace (0–18)	1,70 (2,42; 0–10)	0,91 (1,38; 0–4)	1,85 (2,55; 0–10)
Poruchy nálady (0–18)	2,20 (2,49; 0–12)	2,00 (2,15; 0–6)	2,24 (2,57; 0–12)
Poruchy kontroly impulzů (0–36)	1,40 (1,95; 0–11)	1,00 (1,00; 0–3)	1,48 (2,08; 0–11)
Nevhodné sociální chování (0–15)	0,24 (0,65; 0–3)	0,27 (0,47; 0–1)	0,24 (0,68; 0–3)
Poruchy percepce a obsahu myšlení (0–15)	0,19 (0,43; 0–2)	0,00 (0,00; 0)	0,22 (0,46; 0–2)

*Poznámka.* MBI-C = Dotazník mírné behaviorální poruchy; SCD = subjektivní kognitivní pokles; MCI = mírná kognitivní porucha.

**Příloha 2:** Průměrné skóry v MBI-C pro SCD a MCI – blízká osoba

<b>MBI-C doména (rozsah)</b>	<b>Celý soubor (n = 70) M (SD; rozsah)</b>	<b>SCD (n = 11) M (SD; rozsah)</b>	<b>MCI (n = 59) M (SD; rozsah)</b>
Celkový skór (0–102)	8,29 (9,87; 0–58)	5,55 (5,94; 0–17)	8,80 (10,39; 0–58)
Poruchy motivace (0–18)	1,87 (2,82; 0–13)	0,82 (1,54; 0–5)	2,07 (2,97; 0–13)
Poruchy nálady (0–18)	2,90 (3,65; 0–16)	2,27 (3,69; 0–12)	3,02 (3,67; 0–16)
Poruchy kontroly impulzů (0–36)	2,86 (4,05; 0–24)	2,27 (2,61; 0–8)	2,97 (4,27; 0–24)
Nevhodné sociální chování (0–15)	0,36 (1,05; 0–6)	0,09 (0,30; 0–1)	0,41 (1,13; 0–6)
Poruchy percepce a obsahu myšlení (0–15)	0,30 (0,95; 0–7)	0,09 (0,30; 0–1)	0,34 (1,03; 0–7)

*Poznámka.* MBI-C = Dotazník mírné behaviorální poruchy; SCD = subjektivní kognitivní pokles; MCI = mírná kognitivní porucha.