

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FILOZOFICKÁ FAKULTA

KATEDRA PSYCHOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Kamila Šiffelová

**Neuropsychologické vyšetření u pacientů s mírnou kognitivní
poruchou v predikci konverze do demence**

Neuropsychological correlates of conversion to dementia in patients with
mild cognitive impairment

Praha 2014

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

Ráda bych poděkovala vedoucímu práce docentu PhDr. Petrovi Kulišťákovi, Ph.D., mému konzultantovi MUDr. Martinovi Vyhnálkovi, Mgr. Mirkovi Suchancovi, Ph.D., M.Sc. a také celému týmu Poradny pro poruchy kognitivních funkcí ve Fakultní nemocnici Motol.

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 Žamberku, dne 15. 5. 2014

.....
Kamila Šiffelová

Abstrakt

Identifikace jedinců s vysokým rizikem rozvoje demence se stává v současné době velmi důležitým úkolem. Cílem této studie bylo porovnání dvou užívaných paměťových testů v možnosti predikce konverze do demence v horizontu v průměru 2 let u nedementních geriatrických pacientů s mírnou kognitivní poruchou či se stížnostmi na paměť. Prvním testem byl Enhanced Cued Recall test (ECR), u kterého je kontrolované ukládání a vybavení s vodítky a jako druhý test Paměťový test učení (AVLT), který toto paradigma nezahrnuje.

Retrospektivně byly porovnány iniciální neuropsychologická vyšetření pacientů z Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a výsledky těchto vyšetření byly analyzovány mezi pacienty, kteří konvertovali do demence a mezi těmi, kteří zůstali soběstační. Porovnávali jsme predikční schopnosti obou paměťových testů. Lepším modelem v predikci konverze do demence se v celkovém měřítku jeví test AVLT před testem ECR.

Predikce demence je důležitá z hlediska možnosti nasazení efektivní léčby a zachování kvality pacientova života.

Klíčová slova:

predikce demence, konverze, Alzheimerova demence, Paměťový test učení, test ECR

Abstract

Identification of individuals with low and high risk for future dementia has emerged as an important clinical and public health issue. To address this issue, we compared two commonly used memory tests initially in non-demented elderly persons with subjective memory complaint or mild cognitive impairment and followed them for an average of two years. The first test called Enhanced Cued Recall (ECR), provides support for the semantic encoding of memorandum at the time of the study and supplies category cues at the time of retrieval whereas the second test, the Auditory Verbal Learning Test (AVLT), does not support this paradigm.

In this retrospective study, we compared initial neuropsychological performance of patients from the Memory Disorders Clinic in the Department of Neurology at Motol University Hospital. The results were analyzed among the patients who developed dementia and those who did not. Then, the prediction abilities of the two measures of memory were compared. Our results showed that the test AVLT predicts incident dementia better than the test ECR.

The group likely to develop dementia becomes a target for early therapeutic interventions.

Keywords:

prediction of dementia, conversion to dementia, Alzheimer's disease, test AVLT, test ECR

Obsah

ÚVOD.....	8
TEORETICKÁ ČÁST	10
1 KOGNICE A STÁRNUTÍ	10
1.1 Normální a patologické stárnutí.....	10
2 PAMĚŤ.....	13
2.1 Dělení paměťových procesů	13
2.1.1 Kódování.....	13
2.1.2 Uchování paměťové stopy	14
2.1.3 Vybavování.....	14
2.2 Modely paměti	15
2.3 Paměť ve vztahu k funkci hipokampu.....	17
2.3.1 Anatomie hipokampu	19
2.3.2 Funkce hipokampu	20
3 MÍRNÁ KOGNITIVNÍ PORUCHA.....	21
3.1 Incidence a prevalence	23
3.2 Neurobiologie MCI	24
3.3 Neuropsychologická klasifikace MCI	25
3.4 Diagnostika MCI	27
3.4.1 Diagnostická kritéria MCI.....	28
4 DEMENCE	34
4.1 Demence při Alzheimerově nemoci	35
4.1.1 Neurodegenerace u AD a neuropsychologicky relevantní struktury	36
4.1.2 Stadia AD.....	37
4.1.3 Diagnostická kritéria AD.....	40
4.1.4 Poruchy paměti u AD.....	41
4.2 Frontotemporální demence.....	43
4.3 Demence s Lewyho tělísky	44
4.4 Vaskulární demence	44
4.4.1 Kognitivní funkce u vaskulární demence.....	45
5 TESTOVÁNÍ A METODY	46
5.1 Neuropsychologické vyšetření MCI a demence.....	46
5.1.1 Grober-Buschkeho obrázkový test	49
5.1.2 Paměťový test učení.....	51
6 PREDIKCE DEMENCE	55
EMPIRICKÁ ČÁST	59
7 PŘEDMĚT VÝZKUMU.....	59

8	CÍLE VÝZKUMU.....	60
8.1	Výzkumné otázky	60
8.2	Výzkumné hypotézy.....	61
9	VÝZKUMNÝ DESIGN	62
9.1	Výchozí předpoklady.....	62
9.2	Metoda.....	63
9.3	Charakteristika souboru	64
9.4	Testové metody	68
9.5	Metody zpracování dat	73
10	VÝSLEDKY A JEJICH INTERPRETACE	75
11	DISKUSE.....	84
11.1	Limity	87
11.2	Návrhy pro další výzkum a aplikaci poznatků	88
	ZÁVĚR	89
	LITERATURA	90
	SEZNAM TABULEK.....	100
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	101
	SEZNAM GRAFŮ	102
	SEZNAM ZKRATEK	103

Úvod

Stárnutí populace je nyní ve společnosti velmi aktuálním tématem. S vyšším věkem se objevují známky stárnutí také v podobě poruchy kognitivních funkcí. Občas jsou tyto změny považovány za přirozené projevy stárnutí. U některých jedinců však může docházet k neurodegenerativním procesům a následnému rozvoji demence. Alzheimerova nemoc (AN) je považována za nejčastější příčinu rozvoje demence. Zájem o tuto oblast vzbuzuje skutečnost, že dosud není známa kauzální léčba onemocnění se syndromem demence.

Výzkumy se nyní obracejí k časnému zachycení projevů, které předcházejí manifestaci demence ve stáří. Ukazuje se, že patofyziologické změny jsou přítomny už v časném stadiu onemocnění a proto se vyvíjejí léky, které budou účinné už v tomto raném stadiu, ještě před vznikem demence (Dubois & Albert, 2004). Předpokládá se, že farmakologická léčba je neúčinnější právě v raných stádiích onemocnění, před vznikem samotné demence. Důležitou součástí léčby je proto včasná diagnostika kognitivních funkcí v rámci neuropsychologie a predikce přechodu do demence. Pokles kognitivních funkcí může být zachycen již dříve, než se vyskytnou klinické příznaky demence. K určení míry kognitivní výkonnosti slouží komplexní neuropsychologické vyšetření, které díky testovým metodám přináší důležité poznatky o funkčnosti jednotlivých kognitivních domén a pomáhá odhalit onemocnění již v jeho počátcích, mnohem dříve, než se začnou projevovat klinické příznaky demence.

Pozornost se zaměřuje na změny probíhající v přechodném stavu mezi změnou kognitivní výkonnosti odpovídající věku a demencí. Toto stadium se nazývá mírná kognitivní porucha (MCI, mild cognitive impairment) a definuje se jako pokles kognitivních schopností větší, než se očekává vzhledem k věku a vzdělání jedince a zároveň nedosahující intenzity demence. I přes detekovatelnou poruchu kognice je pacient stále soběstačný (Petersen, 2004). Neuropsychologická diagnostika si v tomto

směru klade za cíl rozeznat MCI od konceptu normálního stárnutí a díky včasné diagnostice docílit účinnější léčby.

Důležité se jeví identifikovat pacienty s MCI, u nichž je porucha kognice projevem neurodegenerativního procesu u Alzheimerovy nemoci a mají tak vysoké riziko rozvoje demence při AN.

Nejčastější formou MCI je amnestický typ, který se považuje za prodromální stadium demence při Alzheimerově nemoci. Amnestická MCI je typická narušením mnestických funkcí, které jsou odlišné od průběhu normálního stárnutí, ale nenaplňují kritéria demence. U této formy MCI je zvýšené riziko konverze do demence (Tierney, 2006).

V této diplomové práci jsem se proto zaměřila na paměťové testy, které jsou součástí neuropsychologické baterie ve Fakultní nemocnici Motol a jejich schopnosti predikovat přechod do demence. Specifické paměťové testy cílené na rozpoznání znaků vedoucích k zachycení možné AN v časně fázi nám pomáhají k včasné diagnostice těchto pacientů.

TEORETICKÁ ČÁST

1 Kognice a stárnutí

Proces stárnutí má globální dopad na organismus jedince. Určité změny v kognici jsou s rostoucím věkem téměř nevyhnutelné, i když v optimálních případech se nemusí projevit výraznější úbytek kognitivních funkcí. Mezi průvodní známky stárnutí se často zařazují poruchy paměti a s nimi narůstající incidence a prevalence neurodegenerativních onemocnění. U některých lidí však stárnutí probíhá beze změn v oblastech paměti. Nejznámějším neurodegenerativním onemocněním je Alzheimerova nemoc (dále AN) se syndromem demence (dále AD), u kterého se s narůstajícím průměrným věkem zvyšuje jeho výskyt. Tato onemocnění mají velký dopad na kvalitu života samotných pacientů a sekundárně postihují též nejbližší okolí nemocného.

1.1 Normální a patologické stárnutí

Kognitivní stárnutí se podle míry závažnosti nastalých změn rozděluje na úspěšné stárnutí, normální či patologické stárnutí. Úspěšné stárnutí je charakterizované zachovanými funkčními schopnostmi srovnatelnými se středním věkem, není přítomen kognitivní deficit. Jedinci jsou plně soběstační a neprojevují se poruchy chování či motoriky. Normální stárnutí je provázeno změnami kognitivních funkcí a ostatních psychických schopností přítomnými u většiny zdravé populace (Pidrman, 2007).

Normální stárnutí bylo dříve popisováno jako benigní stařecká zapomnětlivost, u které jsou oslabené mnestické funkce, a předpokládalo se, že je variantou běžného stárnutí. Kral však poukázal na to, že i narušení paměti může poukazovat na zatím

skryté neurodegenerativní onemocnění (Kral, 1962). Dále se objevovaly termíny jako věkově podmíněné oslabení paměti či kognitivní oslabení bez demence. Raymond Levy popsal „Age-Associated Cognitive Decline“, volně přeloženo jako věkem podmíněný kognitivní pokles, vyznačující se sníženým výkonem v některé z kognitivních domén po dobu alespoň 6 měsíců a více než 1 směrodatnou odchylkou (SD) pod věkovou normu v relevantních neuropsychologických testech (Levy, 1994). Dalším popisovaným termínem je „Late-Life Forgetfulness“, které je měřeno sebehodnotícím paměťovým dotazníkem a inteligentními testy (Blackford & La Rue, 1989).

Zkoumat normální projevy stárnutí u zdravých seniorů je obtížné kvůli velké variabilitě úrovně kognitivních funkcí. Různá úroveň může být u seniorů dána dalšími onemocněními, farmakologickou léčbou, predispozicemi jedince a také psychiatrickou diagnózou, která není v seniorském věku ničím neobvyklým.

Patologické stárnutí představuje mírná kognitivní porucha (MCI) a demence. Koncept MCI je znám od devadesátých let, kdy jej popsal R. C. Petersen a jeho tým z americké Mayo Clinic. MCI se v dnešní době považuje za syndrom, který probíhá v přechodném stavu mezi změnou kognitivní výkonnosti odpovídající věku a syndromem demence. Původní pojetí MCI dle Petersena bylo zaměřeno pouze na poruchy paměti. Později se do konceptu MCI zahrnuly i neamnestické kognitivní deficity (Petersen, 2004).

Demence je syndrom vzniklý následkem onemocnění mozku, a může být chronické nebo progresivní povahy. Dochází u něj k narušení vyšších kognitivních funkcí, včetně paměti, myšlení orientace, schopnosti řeči, učení a úsudku (MKN 10, 2006).

Klinické projevy syndromu demence lze rozdělit do tří podskupin, které popisuje koncept ABC:

Activities of Daily Life - funkční omezení při každodenních činnostech (komplexní činnosti, domácí práce, soběstačnost, kontinence, chůze),

Behavior - poruchy chování (změny osobnosti, emotivity, deprese a úzkost, halucinace a bludy, agresivita, apatie, podrážděnost),

Cognition – kognitivní poruchy (poruchy paměti a učení, orientace, úsudku a myšlení, exekutivních funkcí, poruchy korových symbolických funkcí) (Růžička et al., 2003). Mezi nejčastěji vyskytujícími se formami demence dominuje Alzheimerova nemoc. Predikce demence u Alzheimerovy nemoci je proto klíčová pro včasné zahájení léčby.

2 Paměť

Paměť má v našem životě veliký význam ve schopnosti zaznamenávat životní zkušenosti. Paměť je velmi zajímavým a důležitým procesem, do kterého je zapojeno mnoho mozkových struktur. Je doprovázena velkým množstvím dějů na neuronální úrovni. Mnohé zákonitosti paměti nám i přes vývoj zobrazovacích metod zůstávají skryty. Z neurovědního hlediska je paměť a její funkce schopností ukládat, uchovávat a vybavovat informaci v centrálním nervovém systému. Existuje mnoho definic paměti. Tulving (1985) definuje paměť jako schopnost nervového systému těžit ze zkušenosti. Jiná definice je úzce spjata s problematikou testování paměti, která pojímá paměť jako kognitivní subsystém, jenž je propojen mnohonásobnými zpětnými vazbami a ostatními psychickými funkcemi, ukazuje úzkou spojitost mezi pamětí a dalšími kognitivními složkami a poukazuje na nemožnost paměť izolovat (Šípoš, 1978).

2.1 Dělení paměťových procesů

Základní paměťové procesy můžeme dle Sternberga (2002) rozdělit na tři operace: kódování, uchování a vybavování.

2.1.1 Kódování

Kognitivní psychologie definuje kódování jako převod fyzikálního smyslového informačního vstupu do druhu reprezentace, kterou lze uchovat v paměti. V jiné terminologii se jedná o proces, jakým je informace získána, zpracována a připravena pro uložení v paměti. Pro ukládání informací do paměti je právě kódování velmi důležité a kvalita paměti je do značné míry určena způsobem kódování informace

Deficit v kódování lze zachytit, pokud pacient s poškozením paměti dosahuje výrazně nižšího výkonu v úkolech zaměřených na zlepšení kódování (Parkin, 2001). Kódování závisí na různých faktorech, jako je častost opakování situace, význam situace a míra možnosti porovnání nové informace s již uloženými. Kódování se vztahuje na aspekty určené k tomu, aby zformovaly základ paměťové stopy pro podnět. Ke kódování nedochází u všech informací zachycených našimi receptory. Nutně probíhá selekce, jinak by byl člověk informacemi přehlčen a nebyl by schopen je zpracovat (Moxon, 2000).

2.1.2 Uchování paměťové stopy

Další fází paměťového procesu je uchování. V této fázi dochází k podržení či uchování zakódované informace po různě dlouhý interval. Na fyziologické úrovni jsou tyto procesy spojené s konsolidací, což je proces, který je podkladem pro konečnou tvorbu stopy (Parkin, 2001).

2.1.3 Vybavování

Dlouhodobá paměť může díky své téměř neomezené kapacitě uložit velké množství informace po dlouhou dobu a je určena použitím daného obsahu. Zároveň však uložené informace nejsou při vybavování vždy dostupné. Informace se mohou vybavovat spontánně či záměrně. Při vybavování z paměti rozlišujeme mezi vybavením (recall) a znovupoznáním (recognition). Ross (1997) tvrdí, že vnitřní reprezentace obvykle připomíná vnější skutečnost, ale často není její věrnou kopií. Přirovnává to tak k vybavování, které nebývá přesnou reprodukcí původní, vnitřní reprezentace dlouhodobé paměti. Pro vybavení je důležitá funkce frontálního laloku.

2.2 Modely paměti

Modely paměti se využívají ke snadnějšímu pochopení paměti, ilustrují, jak dochází k vyhledávání poznatků z paměti či jakým způsobem jsou informace v paměti uspořádány.

V 60. letech 20. stol. navrhli Atkinson a Shiffrin modální model, který je jedním z nejkompexnějších teoretických modelů paměti. Tento trojsložkový model dělí paměti z hlediska doby, po kterou je v ní informace uchovávána. Nejdříve se informace dostává skrze smyslové orgány do tzv. sensorického registru do *sensorické paměti*. Ta představuje počáteční úložiště informací, které nakonec vstoupí dále do krátkodobé a dlouhodobé paměti. V této paměti je možné uchovávat relativně omezené množství informací po značně krátkou dobu.

Některé informace jsou proto přemístěny do *krátkodobé paměti*, jež je schopna ukládat informace na delší dobu, ale s omezenou kapacitou. Krátkodobá paměť se aktivuje v okamžiku, kdy jsou informace ze sensorické paměti přeneseny do vědomí. Uchovává informace po dobu několika sekund, maximálně však jednu minutu. Kapacita krátkodobé paměti je 7+2 položky. Informace, s nimiž pracujeme v krátkodobé paměti, jsou takové, jež jsou právě aktivní. Krátkodobá paměť někdy bývá chápána jako součást paměti pracovní (Sternberg, 2002).

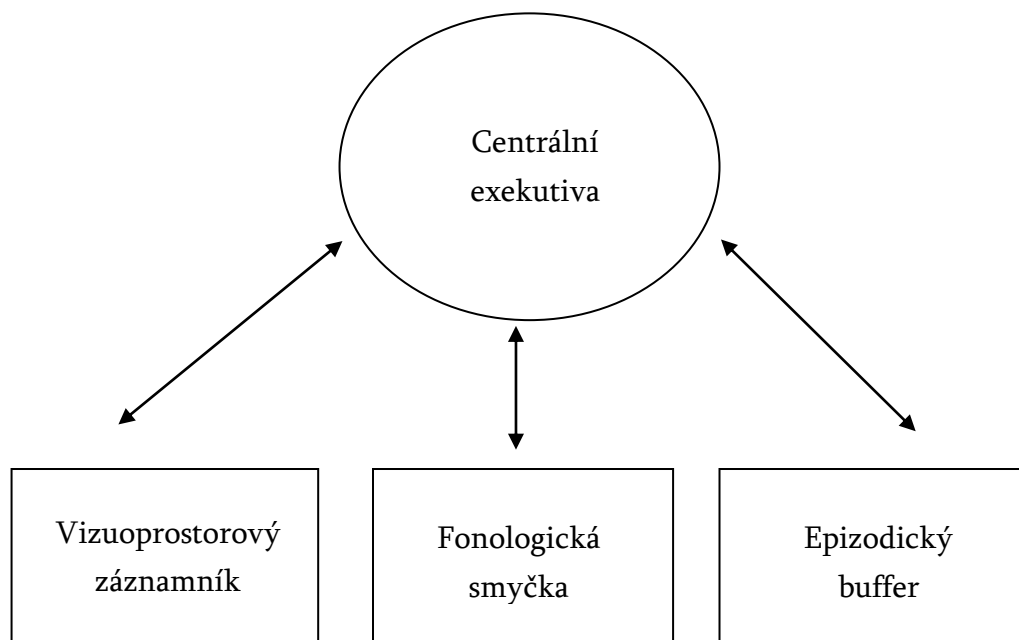
Z pracovní paměti jsou informace buď zapomenuty, nebo se přesouvají do dlouhodobé paměti. Dočasné uchování paměťové stopy souvisí s frontální kůrou a kůrou parietálního laloku. Pozornost, motivace a účelnost chování tyto informace dočasně trvající zpětnou vazbou ovlivňují a regulují tak, aby bylo využitelné vědomé porozumění, plánování, odpověď organismu či trvalé uchování v dlouhodobé paměti (Hort et al., 2007).

Konečnou součástí tohoto systému je *dlouhodobá paměť*, která má rozsáhlou kapacitu a schopnost ukládat informace na velmi dlouhou dobu. Pro přesunutí do dlouhodobé paměti je důležitý jednak počet opakování, jednak jak dlouho je informace v krátkodobé paměti podržena. Čím déle, tím je pravděpodobnější, že dojde

k přesunu do dlouhodobé paměti. Podle tohoto systému jsou podněty zpracovávány sekvenčně (Moxon, 2000).

Na výše uvedenou teorii navazuje model Baddeleyho, který nabízí rozšířený pohled na pracovní paměť. Baddeley navrhl integrující model paměti skládající se ze tří hlavních komponent: fonologické smyčky, vizuoprostorového záznamníku a centrální výkonné složky, která kontroluje a zpracovává zvukové informace z fonologické smyčky a zrakové informace z vizuoprostorového záznamníku (Baddeley, 1996).

Baddeley tento celkový model popisuje jako dočasné a omezené úložiště informací. Centrální exekutiva je nadřazená zbylým dvěma částem a souvisí s pozorností a kontrolou chování. Vizuoprostorový záznamník je spojen s procesy zrakového vnímání a zaznamenává vjemy, tvary, barvy, umístění objektů v prostoru a manipulaci s nimi. Fonologická smyčka ukládá a reprodukuje řečové informace a zároveň zpracovává informace pro složité kognitivní úkoly. Později Baddeley rozšířil svůj model pracovní paměti o epizodický buffer (vyrovnávací paměť). Epizodický buffer pracuje s různými typy dočasně uložených informací a vytváří z nich ucelené chronologické představy. Vyrovnávací paměť bývá zachována u pacientů s poruchou epizodické dlouhodobé paměti a zároveň do této paměti získává informace. Slouží jako prostor pro vytváření informací, který je oddělen od dlouhodobé paměti (Baddeley, 2000).



Obrázek 1: Baddeleyho model pracovní paměti (podle Baddeley, 2000)

2.3 Paměť ve vztahu k funkci hipokampu

Vzhledem k tématu této práce pokládám za důležité představit podrobněji vztah paměti a hipokampu, jenž je pro paměť z kognitivního hlediska klíčový. Hipokampus je jednou z vývojově nejstarších oblastí mozku. Nachází se v hloubi temporálního laloku a hraje hlavní roli v ukládání informací do dlouhodobé paměti. Je nezbytnou oblastí pro deklarativní paměť.

U pacientů s poškozením hipokampu lze podle Squire (1992) dělit paměť z kognitivního hlediska na základě analýzy poruchy paměti na deklarativní a nedeklarativní. Hlavní úlohu při vědomém vybavování hraje hipokampus, na kterém je tato paměť závislá. Při poškození hipokampu dochází u pacientů k poruše tvorby deklarativní paměťové stopy a to jak složky sémantické (uchovává znalosti a fakta), tak i složky epizodické (uchovává události). Informace mohou být do tohoto

typu paměti ukládány v abstraktní formě. Deklarativní paměť mívají poškozenou právě pacienti s AD.

Paměť nedeklarativní neboli implicitní není přístupna vědomému vybavování. Implicitní paměť uchovává motorické dovednosti, percepční schémata, podmíněné reflexy, percepční a kognitivní schémata, priming, emoční paměť, učení se návykům, senzomotorické učení, řečové stereotypy, habituace, senzitivace. Vzniká opakovaným učením. Fylogeneticky je tato paměť stará. Na hipokampu je nezávislá. Důležitou roli tu hraje mozeček, bazální ganglia, neokortex.

Pro přepis z krátkodobé do dlouhodobé paměti je hipokampus nezbytný, i když jeho úloha je jen dočasná. Vytváření dlouhodobé stopy se odehrává v součinnosti hipokampu a mnoha oblastí neokortexu. Dlouhodobá paměťová stopa je nejspíše uložena v celém mozku a při jejím vybavování je informace rekonstruována z částečných stop. Hipokampus je proto nezbytný hlavně v počátku. Na konci tohoto procesu jsou korové oblasti schopny uchovávat i vybavovat informaci i bez pomoci hipokampu (Baddeley, 1996; Hort et al., 2007; Squire, 1992).

Pokud je hipokampus a zároveň jeho schopnost uložit informaci do paměti narušen, dochází k amnestickému syndromu hipokampálního typu. Tento profil je typický pro pacienty s AD a výrazně kontrastuje s neuropsychologickým profilem u deprese, normálního stárnutí a jiných typů demencí.

Opačným typem je amnestický syndrom nehipokampálního typu, který je funkcí frontálních laloků a subkortikálních struktur. U tohoto typu je narušena strategie při kódování informace a také její vyhledávání (Neary, 1995).

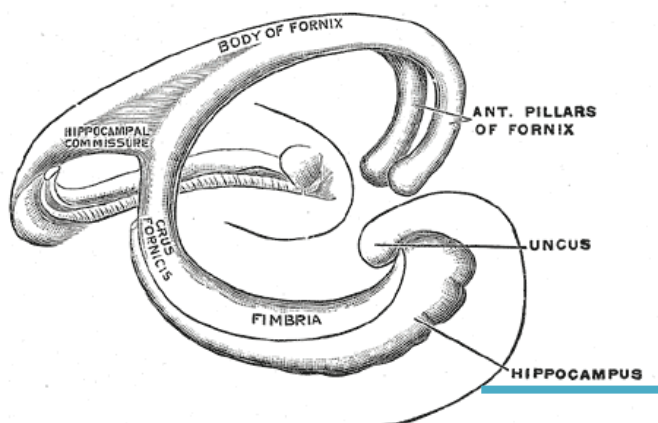
Důležitou roli při určování hipokampálního či nehipokampálního typu hraje pozornost při ukládání informace. Dubois (2004) upozorňuje na nezbytnost se ujistit, že informace byla registrována a nemůže být vybavena ani s pomocí facilitačních technik (náповědy či rekognice). Náповěda v podobě vodítek pomáhá kontrolovat vliv pozornosti během procesu ukládání. Právě nízké spontánní vybavení a nízký efekt náповědy společně s kontrolou kódování informace poukazuje na pravděpodobné prodromální stadium AD.

Lokalizace paměti je velmi problematická a doposud neexistuje jednotné pojetí. Někteří autoři tvrdí, že paměť není lokalizována vůbec, ale je uložena v celém mozku.

2.3.1 Anatomie hipokampu

Hipokampus se nachází ve střední části spánkového laloku na spodině temporálního rohu postranní komory. Z anatomického hlediska se skládá ze tří částí: gyrus dentatus, cornu Ammonis a subiculus.

Hipokampální okruhy lze rozdělit do dvou částí na intrinsické a korové spoje a poté na podkorové spoje. Funkčně představují korové spoje hlavní vstup (aferent), podkorové spoje hlavní výstup (eferent) a intrinsické spoje jsou důležité pro vlastní zpracování vstupu a jeho převedení k výstupu (Petrovický, 2008).



Obrázek 2: Hipokampus

(z <http://www.brainybehavior.com/blog/?s=hippocampus> [cit. 17.3.2014])

2.3.2 Funkce hipokampu

Hipokampus hraje klíčovou roli při kódování deklarativních informací. Zdá se, že jeho hlavní funkcí je integrace a konsolidace oddělených sensorických informací a přenos nově syntetizovaných informací do dlouhodobých struktur (Sternberg, 2002).

Spojení hipokampu a deklarativní paměti je pouze dočasné, trvá dny i roky a omezuje se na procesy učení a konsolidace. Poté dochází k reorganizaci a s jejím postupem se úloha hipokampu snižuje a informace v dlouhodobé paměti se ukládají do jiných kortikálních oblastí. Hipokampus a ostatní mediotemporální struktury jsou nezbytné pro ukládání a tvorbu dlouhodobé paměťové stopy, ale pro vybavování velmi starých paměťových stop už tyto struktury nejsou nutné. Ukládání vlastní informace se děje v součinnosti hipokampu s mnoha oblastmi neokortexu. Hipokampus je proto v počátku nezbytný jako podpora pro ukládání i pro vybavování informací. Na konci procesu vytváření paměťové stopy jsou korové oblasti schopny uchovávat a vybavovat informaci bez pomoci hipokampu.

3 Mírná kognitivní porucha

Mírná kognitivní porucha (MCI) je diagnostický konstrukt, který se stále vyvíjí. V této kapitole podrobněji uvedu tento koncept, definice, diagnostiku časných stadií kognitivních poruch a roli vyšetřovacích metod.

Koncept MCI popisuje kognitivní pokles, který nastává ještě před tím, než lze diagnostikovat demenci. Diagnostika MCI je důležitá hlavně kvůli včasnému zachycení rizikových pacientů, u kterých je velká pravděpodobnost konverze do demence.

Termín MCI je do českého jazyka překládán jako mírná kognitivní porucha, v literatuře se setkáme i s dalšími názvy, jako jsou lehká kognitivní porucha a minimální kognitivní deficit.

Mírná kognitivní porucha není v MKN – 10 (Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize) přímo klasifikována. V MKN – 10 nalezneme pouze lehkou poruchu poznávání (F067), která je charakterizována poškozením paměti, subjektivními potížemi s učením, snížení schopnosti koncentrace na daný úkol na delší dobu. Ani jeden ze symptomů není tak závažný, aby byla stanovena diagnóza demence nebo deliria.

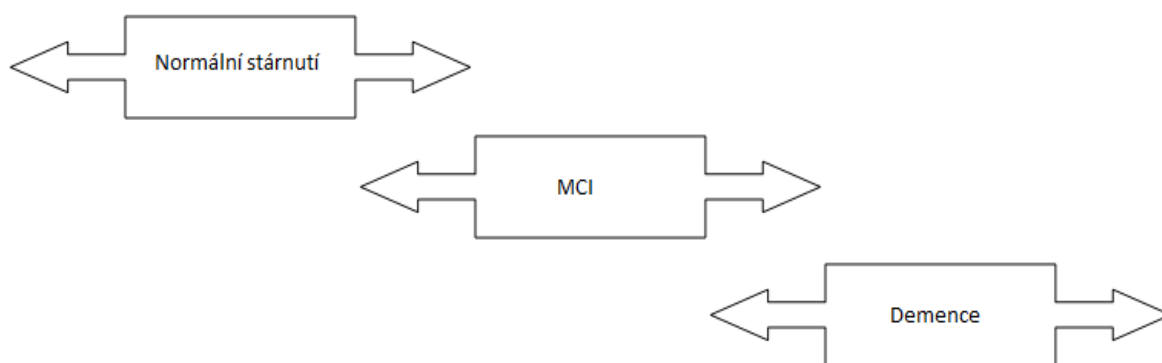
Rozdílnost v definování lze vysvětlit různým zaměřením autorů - někteří se zabývají mírou kognitivního oslabení, další kladou důraz na objektivně či naopak subjektivně popisované problémy s pamětí či dalšími kognitivními funkcemi.

V DSM-V (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch Americké psychiatrické asociace) je nejbližší konceptu MCI dle Petersena diagnóza s označením mírná neurokognitivní porucha (Mild Neurocognitive Disorder), která je zařazena v samostatné kapitole Neurokognitivní poruchy. V DSM-IV byla zařazena pouze v přílohách jako porucha, u které pacient pociťuje kognitivní oslabení, ale nesplňuje kritéria pro demenci. Kapitola Neurokognitivní poruchy zahrnuje dvě hlavní

diagnostické kategorie: mírné neurokognitivní poruchy a závažné neurokognitivní poruchy, které nahradily termín demence z DSM-IV. Zařazení mírné neurokognitivní poruchy do zmíněné kapitoly vyplynulo z mnoha výzkumných prací, které poukazují na důležitost včasné diagnostiky a léčby příznaků, které předcházejí závažnější nemoci. Zařazení mírné neurokognitivní poruchy má odborníkům pomoci zpřesnit diagnostická kritéria a vyvinout efektivní léčebný plán a terapie.

V české literatuře se problematikou MCI zabývá rozsáhle přehledový článek, který pojímá MCI na rozhraní diagnostické jednotky a stadia předcházející demenci (Nikolai et al., 2012).

V zahraniční literatuře je MCI popisován jako dynamicky se rozvíjející koncept. Celý koncept poprvé uvedl R. Petersen, který v jedné ze svých studií nazývá MCI diagnostickou entitou, která může být vnímána dvěma způsoby. V prvním pojímá pacienta s MCI jako jedince, u kterého je patrný sestup kognitivních schopností a je možné úspěšně intervenovat. Druhou možností je chápat MCI jako kontinuum kognitivních schopností na stupnici kognitivních změn od normálního (benigního) stárnutí až po začínající demenci. Toto kontinuum znázorňuje diagram, kde je důležité překrytí mezi jednotlivými stavy. Rozdíl mezi MCI a benigním stárnutím může být minimální, stejně jako rozmezí mezi MCI a časnou fází demence (Petersen, 2004).



Obrázek 3: Kognitivní kontinuum (podle Petersen, 2004, s. 184)

Kontinuum znázorněné na obrázku 3 poukazuje na překrývající se hranice mezi jednotlivými stavy. MCI je dle Petersena popisována jako diagnostická entita, která je na pomezí normálního stárnutí a demence a má nejasné hranice. Se stížnostmi na paměť přichází sám pacient, rodinný příslušník či ošetřující lékař. Neuropsychologickými testy lze objektivně zjistit poruchy paměti či jiných kognitivních funkcí alespoň 1,5 SD pod věkovým průměrem. Tento pokles kognitivní výkonnosti se významně neodráží v každodenním fungování. Nejsou přítomny známky demence. Tato původní Petersenova kritéria pro MCI se zaměřovala hlavně na počínající poruchu paměti, která se nejvíce vztahovala k pozdějšímu přechodu do AD (Petersen et al., 1999). Postupně se však ukázalo, že ne všichni pacienti s MCI progredují do AD.

Jiný náhled na MCI nabízí koncept „MCI při AD“ (MCI due to AD), který se týká symptomatické fáze předcházející AD. Tento stupeň postižení kognitivních funkcí je důsledkem počínajících Alzheimerových změn v mozku. Specifita tohoto konceptu v neuropsychologickém vyšetření je však nedostatečná, k diagnostice se proto využívají biomarkery (Albert et al., 2011).

Mírná kognitivní porucha se objevuje i v časných stádiích Parkinsonovy nemoci (PN). MCI může být přítomno i u mladých pacientů (Wermuth et al., 1996). S přibývajícím věkem, délkou a vážností onemocnění incidence MCI u PN stoupá. Postižení se týká nejčastěji jedné kognitivní neamnestické domény. V časných stádiích bývají zhoršené exekutivní funkce, narušené však mohou být i vizuokonstruktivní funkce. Velký počet pacientů s MCI u PN progreduje během relativně krátkého času do demence (Litvan et al., 2011).

3.1 Incidence a prevalence

Koncept MCI je velmi heterogenní. Incidence i prevalence úzce souvisí s použitou definicí MCI. Čím širší koncept, tím se na jednu stranu zmenšuje procento

jedinců konvertujících do demence, ale zároveň se zvyšuje jeho prevalence a incidence. Při použití Petersenových kritérií MCI konvertuje do stadia demence přibližně 15% pacientů (Petersen et al., 1999). Prevalence se pohybuje v různých věkových skupinách v rozmezích od 1% až do 30%. S vyšším věkem prevalence stoupá. Jiní autoři udávají rozmezí prevalence 3%-20% a uvádějí, že záleží na výběru konceptu. Metastudie udává incidenci 21-71 nových případů za rok na 1000 obyvatel (Ward, Arrighi, Michels, & Cedarbaum, 2012). Podobná čísla incidence, 8-77 případů, udává i Busse et al. (2003).

3.2 Neurobiologie MCI

MCI se často používá pro identifikaci osob se zvýšeným rizikem konverze do demence Alzheimerova typu. Neurobiologické mechanismy MCI jsou proto popsány nejčastěji ve vztahu k neurodegenerativnímu onemocnění AD. Konverze do jiných forem demence není tolik častá. Existují rizikové a protektivní faktory. Již v preklinickém stadiu AD dochází k velkému navýšení β amyloidu v mozku a později se přidává patologie tau proteinu. Podle Mattsson et al. (2009) jsou pro predikci progresu do demence důležité likvorové biomarkery β -amyloid ($A\beta$), celkový tau a phospho tau (p-tau). Nejvíce průkazným pro predikci přechodu MCI do demence se zdá být poměr $A\beta$ /p-tau a celkový tau.

Neuropatologické změny u AD předcházejí její klinické manifestaci o deset let a více let. Za riziková kritéria konverze do AD je označován hlubší kognitivní deficit na začátku onemocnění, přítomnost specifické alely, zvýšená hladina tau proteinu, zmenšení objemu hipokampu a také přítomnost amyloidních plaků v mozku.

Rizikové faktory progresu MCI do jiného neurodegenerativního onemocnění jsou podobné jako progresu MCI do AD, liší se zejména druhem bílkovin, které se v mozku hromadí.

Mezi protektivní faktory patří vyšší vzdělání a psychická aktivita (Albert et al., 2011; Nikolai et al., 2012).

3.3 Neuropsychologická klasifikace MCI

Predikce přechodu z MCI do demence je důležitým bodem kognitivního výzkumu. Původně jednotný koncept MCI se postupně rozvětvil na více subtypů a tím se zvýšila možnost zachytit pacienty s největším rizikem přechodu k různým typům demencí.

Klasifikace MCI dle Petersena (1999) rozlišuje pacienty s izolovanými poruchami paměti, kde je zvýšené riziko přechodu do AD (aMCI – amnestická MCI), a pacienty s izolovaným postižením nepaměťové složky kognice (naMCI – neamnestická MCI), kteří častěji přecházejí do demence jiné etiologie. Podle počtu postižených kognitivních domén rozeznáváme jednodoménovou či vícedoménovou MCI. Jednotlivé subtypy uvádím níže:

Amnestická jednodoménová MCI (*aMCI-sdm, amnestic single domain*), kde je porucha paměti izolovaná.

Neamnestická jednodoménová MCI (*naMCI-sd, nonamnestic single domain*), kde je izolovaná porucha fatických, praktických, exekutivních či vizuokonstruktivních funkcí.

Amnestická vícedoménová MCI (*aMCI-md, amnestic multiple domain*). U této poruchy je postižena paměť s dalšími kognitivními doménami zmíněnými výše.

Neamnestická vícedoménová MCI (*naMCI-md, nonamnestic multiple domain*), kam jsou zařazeni pacienti s postižením více kognitivních domén bez narušení paměti.

V souvislosti s těmito klinickými subtypy můžeme uvažovat o různých etiologiích, které jsou uvedeny v následující tabulce č. 1.

Typ MCI	etiologie degenerativní	etiologie vaskulární	etiologie psychiatrická
Jednodoménová Amnestická	Alzheimerova choroba		Deprese
Vícedoménová	Alzheimerova choroba	Vaskulární demence	Deprese
Jednodoménová Neamnestická	Frontotemporální Demence, Demence s Lewyho tělísky		
Vícedoménová	Demence s Lewyho tělísky	Vaskulární demence	

Tabulka 1: Subtypy MCI a jejich možná etiologie (Petersen, 2004)

Petersen (2004) spojuje jednodoménovou i vícedoménovou a-MCI s předpokládanou degenerativní etiologií a možným prodromálním stadiem AD. U neamnestických subtypů MCI existuje naopak zvýšené riziko progresu do demence jiné etiologie, např. demence vaskulární či frontotemporální.

Dubois a Albert (2004) navrhují spíše koncept MCI jako syndromu předcházejícího demenci a různým typům neurodegenerativních onemocnění. Podle autorů není příliš přínosné považovat MCI za samostatnou diagnostickou jednotku. Lepší je diagnostikovat MCI, které je specificky provázaná s různými typy neurodegenerativních postižení. Vzhledem k možnosti zachytit AD neuropsychologickými testy, zobrazovacími metodami a biomarkery dříve, než se projeví klinická fáze tohoto onemocnění, se autoři zaměřují právě na tento typ MCI. Specifické paměťové testy mohou pomoci rozlišit velmi časnou fázi AD. Amnestická mírná kognitivní porucha je proto dále dělena podle typu paměťového postižení

na nově definované skupiny: hipokampální amnestickou mírnou kognitivní poruchu (HaMCI – *hippocampal memory impairment, amnesic MCI*) a nehipokampální amnestickou mírnou kognitivní poruchu (NHaMCI – *non-hippocampal memory impairment, amnesic MCI*).

HaMCI odpovídá profilu postižení paměti v časně fázi AD a je pro něj typické narušení ukládání a vybavování nových paměťových stop. Tím se liší od klasického Petersenova schématu, který a-MCI definuje jako poruchu volného vybavení a nezdůrazňuje přínos vyšetření vybavení s nápovědou. Neuropatologické změny se u AD projevují v hipokampální formaci, která je jednou z nejčastěji postižených struktur a narušení její funkce je prokázáno již ve fázi MCI. Ač dosud nebyl podán spolehlivý experimentální důkaz, existují předpoklady pro to, že pacienti s hipokampální MCI mají výrazně vyšší riziko přechodu do demence než pacienti s poruchou paměti nehipokampálního typu (Nikolai, Bezdíček, Vyhnálek, Hort, 2012).

V klasifikaci MCI jsou další významnou skupinou pacienti se subjektivními stížnostmi na kognici. Pociťují poruchy paměti či kognice obecně, ale při objektivizaci v testech nedosahují kritéria $-1,5$ SD od normy. Původně byli tito jedinci se subjektivními stížnostmi na paměť (subjective memory complains, SMC) zařazeni do stadia předcházejícího MCI (pre-MCI). Nyní z důvodu změny klinické diagnostiky tyto skupiny častěji spadají do konceptu MCI. U těchto pacientů je též zvýšené riziko přechodu do demence, a proto se jim v dnešní době věnuje mnoho pozornosti (Reisberg et al., 2008).

3.4 Diagnostika MCI

MCI je dynamicky se rozvíjející koncept, který může být definován jako pokles kognitivní výkonnosti větší, než je očekáváno vzhledem k vzdělanostním

a věkovým normám. Tento pokles není významně doprovázen poklesem v každodenních aktivitách jedince (Gauthier et al., 2006).

Určení míry poklesu kognitivní výkonnosti by mělo vycházet z neuropsychologického vyšetření, z výsledků zobrazovacích metod, neurologického vyšetření a analýzy biomarkerů. Všechny tyto metody přispívají k rozlišení benigního stárnutí od MCI a MCI od demence. Každá z těchto metod nám pomáhá tyto jemné hranice rozlišit. V neuropsychologickém vyšetření je dle klinických kritérií u MCI zaznamenán kognitivní pokles v nejméně jedné kognitivní doméně (Iverson, Brooks, & Holdnack, 2012).

Tým z Mayo Clinic našel korelaci mezi amnestickou MCI a výsledky ze zobrazovacích metod a genetických markerů (Smith, Machulda, & Kantarci, 2006).

Komplexní neuropsychologické vyšetření je i přes velký počet potenciálních pacientů v českých podmínkách prozatím dostupné jen pacientům ve specializovaných centrech. Snahou je najít takové nástroje, díky kterým by bylo možné zachytit pacienty, u nichž je pravděpodobné, že konvertují do demence.

3.4.1 Diagnostická kritéria MCI

Pohled na kognitivní poruchy je velmi dynamický. Diagnostická měření psychických procesů mohou být dvojí. První typ vychází z předpokladu normální úrovně určené z normativních studií, se kterou lze srovnávat aktuální výkon. Základem druhého typu je individuální standard, který vychází z jedincovy anamnézy a předpokládané premorbidní úrovně. Při vyhodnocení neuropsychologického vyšetření je nejlepší vycházet z obou těchto přístupů (Lezak, 2004).

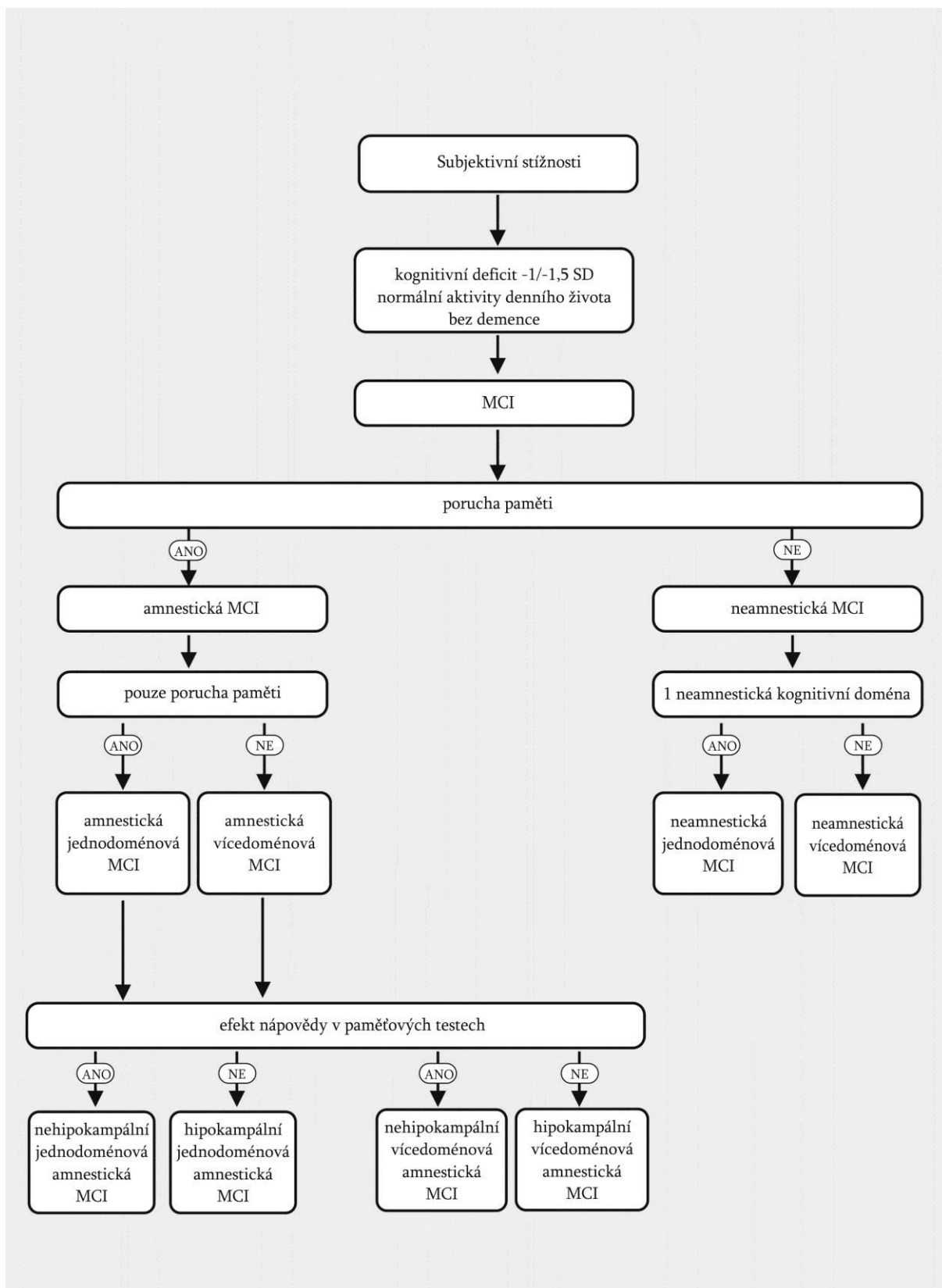
Důležitým doplňujícím přístupem je tzv. klinický přístup, který vychází z klinického usuzování založeno na diferenciální psychologii a behaviorální neurologii. Důležitý je celkový klinický dojem posuzujícího (Nikolai et al., 2012).

Diagnostika mírné kognitivní poruchy se neustále vyvíjí společně s vývojem konceptu MCI. V současné době se pro diagnostiku amnestické mírné kognitivní poruchy nejvíce používají Petersenova kritéria:

- a) *Subjektivní stížnost na paměť*, o které by měl pracovníka ideálně informovat člověk z blízkého okolí vyšetřovaného jedince. Toto kritérium napomáhá odlišit jedince s MCI od těch s celoživotním neprogredujícím kognitivním deficitem.
- b) *Objektivní porucha paměti odpovídající věku*. Nezbytnou součástí je neuropsychologické vyšetření s objektivními skóry z testů. Přesto zde závisí na pohledu posuzovatele, protože není určen žádný specifický test ani cut-off skór vymezující objektivní poškození. Podle literatury se však přikláníme ke cut-off skóru pod 1,5 SD vzhledem k věku. Toto kritérium se má posuzovat ve vztahu k subjektivním stížnostem a dalším kritériím, ve vztahu k anamnéze a je rovněž důležité vztáhnout výkon v testech k premorbidní úrovni intelektu.
- c) *Zachovaná obecná úroveň kognitivních funkcí*. Další kognitivní domény odkazují na fatické a exekutivní funkce a vizuospeciální schopnosti. Pro toto kritérium opět nejsou stanoveny přesné testy a cut-off skóry. K určení míry poškození různých kognitivních funkcí slouží neuropsychologické testy a jejich vyhodnocení dle věkových norem. Znovu je důležitý klinický pohled posuzovatele.
- d) *Základní denní aktivity bez narušení*. I přes možný výskyt potíží v každodenním fungování v důsledku paměťového poškození není narušena soběstačnost jedince.

e) *Bez symptomů demence*. Poškození není natolik závažné, aby mohla být stanovena diagnóza demence. Znovu je důležité hodnocení samotného posuzovatele, který určí závažnost funkčního oslabení na základě všech kritérií (Petersen, 2004).

Ke stanovení diferencovanější diagnózy nám slouží následující diagnostický algoritmus na obrázku 4.



Obrázek 4: Diagnostický algoritmus MCI (dle Petersen, 2004)

Skupina kolem Marilyn S. Albert stanovila pro fázi předcházející AD následující kritéria a přišla s pojmem „MCI při AD“. Zároveň zdůrazňuje, že hranice mezi normální kognitivní výkonností a MCI, stejně jako mezi MCI a demencí jsou velmi nejasně stanovené a je proto nutný klinický posudek. Autoři stanovili následující diagnostická kritéria:

- a) Pokles kognice v porovnání s předchozí úrovní pacienta referovaný samotným pacientem, jeho nejbližším okolím či ošetřujícím lékařem.
- b) Objektivní kognitivní deficit v jedné či více kognitivních doménách. Je nutné výkon posuzovat též v souvislosti s věkem pacienta a mírou vzdělání. Oslabení může nastat v těchto doménách: paměť, exekutivní funkce, pozornost, fatické a vizuokonstruktivní funkce. Nejcitlivější oblastí, po které pacienti s MCI progredují do Alzheimerovy demence nejčastěji, je epizodická paměť.
- c) Každodenní fungování jedince je z velké části zachováno či jen mírně narušeno. Může se to projevovat větší časovou náročností, menší efektivitou či vyšší chybovostí. Většinou se vyskytují změny v instrumentálních aktivitách, jako je například nakupování, vaření atd.
- d) Absence demence. Kognitivní změny nenarušují sociální vztahy ani další behaviorální oblasti (Albert et al., 2011).

V roce 1982 byly publikovány dvě škály, které se ke klinickému hodnocení demence používají dodnes. První škálou je klinické hodnocení demence (Clinical Dementia Rating, dále CDR; Hughes et al., 1982). Další je globální škála deteriorace (Global Deterioration Scale) (Reisberg, Ferris, De Leon, & Crook, 1982). Škála CDR rozlišuje jedince s možnou demencí, kde jsou hodnoty CDR na 0,5; dále zdravé

jedinice s CDR 0 a ty s mírnou demencí s CDR 1. Při dosažení hodnoty CDR 0,5 se uvádí mírná, konzistentní zapomnětlivost, mírné narušení každodenních činností v práci, při nakupování či v sociálních situacích.

Globální škála deteriorace rozlišuje sedm klinických stadií, kde čtyři z nich jsou v pásmu normality až po lehkou demenci. Stadium 3, tedy mírný kognitivní deficit, možné narušení exekutivních funkcí ovlivňující komplexní pracovní a sociální aktivity, odpovídá podle Reisberga současnému pojetí diagnostických kritérií mírné kognitivní poruchy (Gauthier et al., 2006).

Podle Petersena jsou však obě škály vhodné k určení závažnosti kognitivního postižení, nikoliv jako diagnostické nástroje. Petersen se odklání též od názoru, že Globální škála deteriorace 3, CDR 0,5 a MCI jsou si rovny a tvrdí, že vzhledem ke skutečnosti, že škály CDR a Globální škála deteriorace měří pouze stupeň závažnosti, mohou tato stadia odpovídat pacientovi s mírnou kognitivní poruchou, nebo mohou popisovat počínající lehkou demenci (Petersen et al., 1999).

4 Demence

Demence je jednou z nejčastějších příčin nesoběstačnosti ve stáří. O demenci se hovoří jako o syndromu, neboť je tvořena jednotlivými symptomy, které se mohou objevovat s rozdílnou rychlostí, proměnlivou hloubkou a v závislosti na vyvolávající příčině se objevují postupně a nemusí se objevit všechny (Jirák & Koukolík, 1999). Příznaky demence lze rozdělit do tří základních skupin: kognitivní poruchy, poruchy chování a funkční omezení při každodenních činnostech (Pidrman, 2007).

Kritéria MKN-10 pro demenci

1. Průkaznost obou následujících kritérií
 - Pokles paměťových schopností
 - Pokles dalších kognitivních schopností
2. Zachovalé povědomí o prostředí (je vyloučena porucha vědomí a delirium)
3. Úbytek emoční kontroly, motivace nebo změna v sociálním chování v podobě jednoho z následujících příznaků: emoční labilita, podrážděnost, apatie, hrubost.
4. Pro stanovení spolehlivé klinické diagnózy by mělo být kritérium 1. přítomno alespoň 6 měsíců (MKN-10, 2006).

Demence jsou děleny do různých kategorií a seskupovány dle různých hledisek. Existuje mnoho různých typů dělení, zde uvádím dvě z nich. Dle Mezinárodní klasifikace nemocí se demence rozděluje na demence u Alzheimerovy nemoci, vaskulární demence, demence u jiných nemocí a neurčené demence. Jak již bylo uvedeno výše, nejčastější z nich je Alzheimerova nemoc (AN, 60%). Vaskulární demence se považuje za druhý nejčastější typ demencí. Vyskytuje se v čisté formě (až 15%) či jako smíšená demence (10%).

Jiráček (2009) rozlišuje demence na atroficko-degenerativní, kam spadá většina demencí a je pro ně typický úbytek neuronů a mozkových synapsí. Řadí se sem Alzheimerova demence, demence s Lewyho tělísky, frontotemporální demence a symptomatické (sekundární), jejichž příčinou jsou infekce, úrazy, cévní poruchy, nádorová onemocnění, změny metabolismu a jiné poruchy týkající se mozku.

Před stanovením diagnózy demence je nutno vyloučit v diferenciální diagnostice jiné příznaky normálního stárnutí a poruchy napodobující demenci. Některé z nich mohou být reverzibilní. U pacienta s MCI je klíčová otázka soběstačnosti a fungování v běžném životě, které je ověřováno blízkou osobou. Další jsou přechodné kognitivní poruchy doprovázející celkové onemocnění a vedlejší účinky farmakoterapie. V neposlední řadě je třeba odlišit demenci od deprese či deliria. Deprese je nejčastější porucha ve stáří a demence může být zaměněna za depresivní pseudodemenci. Tito pacienti podávají při neuropsychologickém testování nevyrovnané a nekonstantní výkony bez známek progresu v čase. Příznivý efekt antidepressivní léčby se projeví úpravou kognitivní dysfunkce (Růžička et al., 2003).

4.1 Demence při Alzheimerově nemoci

Diagnostika demence při Alzheimerově nemoci (AD) v časných stádiích je důležitá pro včasné zahájení farmakologické léčby a také psychologické intervence, edukace a dalších postupů. Riziko onemocnění stoupá s věkem. Od věku 65 let se její prevalence v pětiletých časových intervalech přibližně zdvojnásobuje. Roční incidence narůstá od věku 60 let přibližně do 90 let exponenciálně, pak se nárůst nových případů zpomaluje. Výskyt je o něco vyšší u žen a u těch, kde alespoň jeden blízký příbuzný trpí touto nemocí (Růžička et al., 2003).

AD je pomalu progredující onemocnění. Jeho počátek není pevně stanoven její počátek, což vede k mnoha nejasnostem při určování zřetelných hranic mezi asymptomatickou fází a prodromální fází AD, či mezi fází před AD a začátkem AD. Diagnostika velmi časných fází úbytku kognitivní výkonnosti je velmi důležitá pro včasné zahájení léčby (Albert et al., 2011).

4.1.1 Neurodegenerace u AD a neuropsychologicky relevantní struktury

Demence při Alzheimerově nemoci se může z hlediska kognitivní výkonnosti projevovat několika způsoby. Nejčastější, amnestická varianta AD je charakteristická ukládáním neurofibrilárních klubek s výrazným úbytkem buněk projevujícím se na makroskopické úrovni jako atrofie, patrné nejdříve v mediotemporální oblasti. Toto postižení se projevuje časnou poruchou učení a recentní paměti objektivizovatelnou neuropsychologickým vyšetřením a udávanou pacienty, popřípadě blízkými pacienta již ve stadiu MCI. V další fázi je pak většinou zasažena konvexita temporálního laloku, lalok parietální a zadní cingulum. Porucha těchto struktur se manifestuje potížemi při hledání slov, horší orientací v prostoru a podílí se též na anosognosii. Při šíření posteriorně k okcipitálnímu laloku se projevuje narušení komplexních vizuokonstruktivních funkcí. V pokročilých stádiích pak neuropatologické změny prostupují do většiny kortikálních oblastí. Relativně ušetřeny zůstávají až do pozdních stadií primární sensitivní a motorické oblasti, proto pacienti s AD většinou nemají nápadnější postižení chůze a motoriky (Nikolai et al., 2013a).

4.1.2 Stadia AD

Určité změny v oblasti patofyziologie u AD začínají již před vznikem demence. AD lze rozdělit na tři základní stadia, preklinické stadium AD, fázi mírné kognitivní poruchy při Alzheimerově nemoci a stadium demence při AD.

Preklinické stadium

Preklinické stadium představuje určité kontinuum pacientů, kteří ještě nevykazují subjektivní ani objektivní projevy zhoršení kognitivních funkcí a u nichž jsou zároveň již přítomny patofyziologické změny AD. Patří sem skupina pacientů s detekovatelným mírným zhoršením kognice s patofyziologickými změnami u AD, kteří ještě nesplňují kritéria pro MCI. Patologické změny na mozku se odehrávají už v preklinickém stadiu, a využití biochemických a funkčních zobrazovacích metod je proto klíčové (Sperling et al., 2011). Nově navrhaný termín „PreMCI“ zahrnuje heterogenní skupinu pacientů s poklesem výkonnosti, kteří jsou na pomezí normy a MCI. U této skupiny se projevil rychlejší pokles k MCI než u zdravých jedinců, zároveň pacienti s „PreMCI“ progredují do demence pomaleji než jedinci s MCI (Loewenstein et al., 2012).

Dalším signálem, který může předcházet budoucímu rozvoji kognitivního deficitu, jsou subjektivní stížnosti týkající se kognice. Pacienti se subjektivní poruchou paměti (SMC) skórují v testech na úrovni norem. Jedná se o heterogenní skupinu zahrnující pacienty s úzkostnými či depresivními symptomy, pacienty s náhledem na své přirozené stárnutí ale také pacienty v preklinické fázi AD, ve stadiu „PreMCI“. V praxi je důležité tyto pacienty longitudinálně sledovat, protože u těchto pacientů se subjektivními poruchami paměti a bez objektivního kognitivního deficitu je riziko konverze do demence vyšší než u norem, zároveň ale nižší než u pacientů s MCI (Reisberg et al., 2008).

MCI při AD

Nová diagnostická kritéria „MCI při AD“ (MCI due to AD) popisují časnou symptomatickou fázi AD, kdy jedinec zažívá postupně se zhoršující úbytek kognitivní výkonnosti a jsou u něj patrné patologické změny v mozku související s AD. Pokud je patrné i narušení běžného fungování, je stanovena diagnóza demence (Albert et al., 2011).

Důležitým hlediskem při stanovování diagnózy MCI při AD je rozpoznání klinicky významného poklesu kognitivní výkonnosti s ohledem na premorbidní výkonnost. Identifikace těchto pacientů je podstatná kvůli zachycení těch, kteří projevují znaky typické alzheimerovské patologie, a kteří pak mají vyšší riziko přechodu do demence při Alzheimerově nemoci (Nikolai et al., 2013a).

Stadium demence

V této poslední fázi, AN ve stadiu demence, se k progredujícímu kognitivnímu deficitu přidává i zasažení aktivit denního života. Demence se považuje za vyvrcholení patologických procesů u AN. Z hlediska nomenklatury je v této fázi Alzheimerova nemoc považována za dlouhodobé onemocnění a demence při Alzheimerově nemoci je pouze její poslední stadium.

Stadium	Definice	Neuropsychologická diagnostika AN
Preklinické stadium	-Klinicky asymptomatický pacient, ukládání beta amyloidu popř. (fosfo) tau proteinu	-Standardní neuropsychologické vyšetření v normě - nevýtěžné -Detekovatelné zhoršování v čase pouze při administraci opakovaných náročných baterií -Ve výzkumu role dalších laboratorních či zobrazovacích metod detekujících Alzheimerovské změny v mozku
MCI při Alzheimerově nemoci	-Detekovatelný nově vzniklý kognitivní deficit způsobený AN patologií -dosud soběstačný	- Záchyt patologie při vyšetření neuropsychologickou baterií - Cenné je potvrzení zhoršování v čase a typický profil s dominující poruchou paměti - Možnost využít další vyšetřovací laboratorní či zobrazovací metody k potvrzení alzheimerovské etiologie
Demence při AN	-Déletrvajícím kognitivním deficit způsobujícím alteraci denních aktivit	- Screeningové neuropsychologické vyšetření pomocí bed side testů často dostačující - Nutnost vyšetření neurologem či psychiatrem k vyloučení organického postižení jiné etiologie

Tabulka 2: Přehled stadií Alzheimerovy nemoci (dle Vyhnálek et al., 2012)

4.1.3 Diagnostická kritéria AD

V klinické praxi se setkáváme nejčastěji s mezinárodními diagnostickými kritérii AD. V DSM-IV jsou pro demenci stanovena tato kritéria:

1. Vývoj mnohočetného kognitivního deficitu, který se projevuje oběma následujícími charakteristikami:

Zhoršením paměti (neschopností naučit se novým informacím i vybavit informace již dříve vštípené).

Nejméně jednou další poruchou kognitivních funkcí (afázie, apraxie, agnosie, narušené exekutivní funkce).

2. Kognitivní deficity způsobují problémy při vykonávání sociálních a pracovních funkcí a zřetelně snižují předchozí úroveň fungování jedince (DSM-IV, 2000).

V nové DSM-V zůstávají diagnózy demence a poruch paměti. Přidaná hodnota je ve specifických etiologických typech neurokognitivních poruch, jako jsou AD, Parkinsonova nemoc, infekce HIV, demence s Lewyho tělísky a vaskulární demence. Každý tento typ se dále dělí na mírné či závažné stupně kognitivního narušení. Zvláštní důraz je kladen na míru soběstačnosti. Dále se nově objevuje specifikace na neurokognitivní poruchy „s behaviorálními poruchami“ či „bez behaviorálních poruch“.

Dalšími kritérii jsou NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Podle těchto kritérií je nejvyšším stupněm diagnostické přesnosti „pravděpodobná AD“ a poté stupeň „možná AD“. Toto dělení též nabízí kategorie použitelné pro lékaře v klinickém prostředí, a poté pro výzkumné studie, kde jsou též zahrnuty důkazy o patofyziologickém procesu.

Kritéria dle NINCDS-ADRDA jsou členěna následovně

1. Základní kritéria, která činí diagnózu AD pravděpodobnou
2. Diagnostická kritéria, která diagnózu AD podporují
3. Další klinické symptomy slučitelné s diagnózou pravděpodobné AD, po vyloučení jiných příčin demence
4. Symptomy, které činí diagnózu AD nejistou a nepravděpodobnou (McKhann et al., 2011).

4.1.4 Poruchy paměti u AD

U jedinců s AD dochází k postupnému narušení několika kognitivních domén. Již na počátku nemoci se objevují poruchy paměti. Důležitou roli hrají hipokampy. Jejich časná atrofie je typickým projevem prodromálního stadia AD. Pravděpodobně nejčastější je výskyt poruch epizodické paměti, které mohou být zachycené již několik let před samotným vznikem demence (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001). Dále bývá přítomna vizuospeciální dysfunkce, porucha řeči a dysexekutivní syndrom.

U AD je výrazná anterográdní amnézie s projevem hipokampálního postižení, které se vyznačuje nízkou spontánní vybavností s pouze částečným efektem nápovědy a přítomnými konfabulacemi. Pro AD je typický paměťový deficit a to zejména v procesech ukládání a uchování paměťových stop, které závisejí na funkci hipokampů. Proces ukládání souvisí s kódováním informací, jejichž poruchy souvisejí s deficitem frontálních funkcí (Dubois & Albert, 2004; Buschke, Sliwinski, Kuslansky & Lipton, 1997).

AD se projevuje též v deficitu vybavování informace. Tyto obtíže jsou spíše důsledkem špatného ukládání a uchování informace a nikoli vlastními poruchami strategie při vybavení. Proto má kategorická nápověda nulový efekt či výkon výrazně nezlepší, stejně jako rekognice (Spaan, Raaijmakers, & Jonker, 2003). Během

paměťových testů se tyto poruchy projevují jako plochá křivka učení, opakování slov a vícečetné konfabulace (Lezak, 2004).

Pro pacienty s AD je z hlediska časového charakteru paměťových změn charakteristický efekt zvaný temporální gradient, dříve označován jako Ribotův zákon. Díky tomu u pacientů dochází nejdříve ke ztrátě recentních paměťových informací a až poté následuje ztráta uložených informací z dlouhodobé paměti, postupné narušení autobiografické paměti a paměti pro osobní fakta (Kopelman, 2002). Recentní paměť a schopnost učení bývají narušeny již v časných stádiích AD. Citlivým testem se proto jeví test oddáleného vybavení, ve kterém pacient již v časných stádiích nemoci vykazuje výrazný deficit.

Paměť sémantická, která pravděpodobně sdílí anatomický i neurofyziologický korelát s autobiografickou pamětí je postižena později než paměť epizodická. V nových výzkumných diagnostických kritériích pro pravděpodobnou AD je jedním z bodů právě porucha epizodické paměti:

- Postupná progresivní porucha paměti referovaná pacientem nebo pečovatelem a trvající déle než půl roku.
- Porucha vybavování, bez efektu nápovědy.
- Izolovaný deficit paměti nebo multidoménový-kognitivní deficit s poruchou paměti (Dubois et al., 2007).

Naopak paměť procedurální, závisající hlavně na bazálních gangliích, je ve stadiu demence relativně ušetřena. U pacientů s AD je dlouho zachována schopnost motorického učení, např. řízení auta.

Kognitivní deficit u AD má v důsledku typického postižení konkrétních mozkových struktur také svůj typický klinický profil. V praxi však existuje značná variabilita, která diagnostiku AD komplikuje. Pro objektivizaci kognitivního deficitu slouží kognitivní vyšetření screeningovými metodami a komplexní neuropsychologické vyšetření. Při vyšetření paměťových funkcí je nezbytné vyloučit vliv psychiatrických komorbidit jako jsou deprese, úzkosti a další emoční stavy.

Typickým nálezem v neuropsychologických testech u AD je nízký skóre volného vybavení, křivka učení je plochá či kolísavá, vyskytují se konfabulace, skóre oddáleného vybavení je nižší oproti bezprostřednímu, sémantická nápověda nezlepšuje výkon volného vybavení a objevují se chyby ve vybavení a v rekognici (Nikolai et al., 2013b).

4.2 Frontotemporální demence

Jedná se o nesourodou skupinu onemocnění s primárním postižením frontální a temporální kůry s pomalým začátkem a postupným rozvojem. Lze je rozlišit dvě formy, frontální a temporální. Typickými projevy frontální varianty jsou poruchy osobnostních rysů, porucha exekutivních funkcí a chování ve formě frontální dezinhibice a asociálních projevů, předrážděnosti, apatie a abulie. Temporální forma je charakteristická poruchou řeči ve formě anomie a neschopnosti porozumění významu slov. Tato forma se dělí na sémantickou demenci a primární progresivní afázii (Hort et al., 2007).

Obě formy frontotemporální demence mají negativní dopad na každodenní fungování jedince zahrnující komplexní činnosti a vyžadující vyšší úroveň plánování. U frontální varianty dochází k závažnějšímu narušení. U temporální varianty se vyskytovaly obtíže v jazykově založených činnostech a dále ve volnočasových aktivitách, plánování programu a i při vaření (Mioshi et al., 2007).

Frontotemporální demence začíná na rozdíl od AD změnami osobnosti, zatímco výraznější kognitivní poruchy nejsou přítomny. Paměťové funkce jsou dlouho relativně zachovány. Od AD se rozlišuje narušením výbavnosti se zachováním schopnosti učení.

4.3 Demence s Lewyho tělísky

Tato demence je dlouhodobě progredujícím typem s výskytem Lewyho tělísek v limbickém kortexu a v podkorových strukturách. Demence s Lewyho tělísky má příznaky AD i Parkinsonovy nemoci a dále své specifické vlastní. Hlavním projevem jsou zrakové halucinace, kolísavý průběh a extrapyramidový syndrom.

Z kognitivních funkcí dochází nejčastěji k poruchám zrakově-prostorových schopností, pozornosti a verbální plynulosti (Rampello et al., 2004).

Klinický profil je podobný AD. Je přítomna porucha vstřípivosti i výbavnosti, časté jsou konfabulace. Oproti AD se liší v krátkodobé fluktuaci stavu, výskytem deliria a extrapyramidovou symptomatologií (Fanfrdlová in Preiss et al., 2006).

4.4 Vaskulární demence

Vaskulární demence je cévní onemocnění mozku, se kterým je spojeno široké spektrum kognitivních poruch. Je charakterizováno náhlým vznikem a skokovitým zhoršováním příznaků. Pokud započítáme i smíšené formy s AN, jedná se o druhou nejčastější příčinu demence (Růžička et al., 2003).

Existuje několik forem vaskulární demence. Nejčastěji se vyskytuje multiinfarktová demence, která vzniká v důsledku mnohočetných obvykle drobných mozkových iktů. Míra kognitivního postižení je závislá na lokalizaci a rozsahu ložisek. Další formou je postižení rozsáhlejší nebo klíčové oblasti mozkové tkáně. Vaskulární demence se často vyskytuje v kombinaci s degenerativní demencí Alzheimerova typu. Poté hovoříme o smíšené kortikální a subkortikální demenci.

4.4.1 Kognitivní funkce u vaskulární demence

Kognitivní profil vaskulární demence odpovídá spíše subkortikálnímu typu. Mezi příznaky subkortikálního typu se řadí zpomalení psychomotorického tempa, dysexekutivní syndrom, apatie, perseverace a mohou být přítomné i výraznější poruchy hybnosti. Současně je přítomno kolísání nálady a vznikají projevy frontální dezinhibice (Topinková, 1999). Z výsledků neuropsychologických testů je významné narušení exekutivních funkcí a také psychomotorického tempa. Oproti AD nejsou poruchy paměti u vaskulární demence v popředí.

V souvislosti s pamětí se cerebrovaskulární postižení kombinují s narušením dalších kognitivních domén. Postižení temporální oblasti a hipokampů může vést k těžkému postižení paměti, dochází k hipokampální amnézii s postižením anterográdní i retrográdní deklarativní paměti. Při poškození dominantní hemisféry je častá afázie. Při lézi v nedominantním spánkovém laloku se projevuje narušení vizuální nonverbální paměti, apraxie či stavy zmatenosti a v oblasti frontálních laloků frontální syndrom s postižením krátkodobé paměti a exekutivních funkcí. Pro multiinfarktovou demenci je časté narušení krátkodobé paměti, soustředění a implicitní paměti (Hort et al., 2007).

Kognitivních funkce u lehkých forem AD a vaskulární demence se dle výzkumů liší v oblastech pracovní paměti, vizuospeciálních funkcí a psychomotorického tempa, kde pacienti s vaskulární demencí skórovali méně. U mnestických funkcí byl nalezen rozdíl v okamžitém vybavení, kde u vaskulární demence byl větší deficit oproti AD. Naopak u oddáleného vybavení skórovali lépe pacienti s vaskulární demencí (Kandiah et al., 2009).

5 Testování a metody

K posouzení paměťového deficitu se používá mnoho různých metod. Pro vyšetření deklarativní paměti jsou vhodné testy, které zahrnují informaci o schopnosti učení, schopnosti ukládání do paměti a retenci, informace o ukládání a různé typy vybavení (spontánní, volné vybavení po oddálení, vybavení s nápovědou, rekognice). Důležité jsou testy epizodické paměti, které zahrnují vybavení s vodítky (cued recall) a ve kterých je kontrolována pozornost a ukládání. Přesné posouzení těchto různých složek paměti by mělo umožnit usoudit na typ postižení vzhledem k zasažení cílových struktur.

5.1 Neuropsychologické vyšetření MCI a demence

Neuropsychologické vyšetření přispívá velkou měrou k diagnostice časných stadií demence a syndromu demence. Rozvoj nových poznatků, zobrazovacích metod a biomarkerů společně s neuropsychologickým vyšetřením hraje důležitou roli v zachycení závažnosti kognitivního deficitu.

Určení etiologie demence se pak provádí na základě vzorců o kognitivních a behaviorálních změnách. Kognitivní deficit může být zachycen již několik let před klinickým stadiem nemoci. Neuropsychologický profil často indikuje skrytou neuropatologii. Mezi cíle neuropsychologického vyšetření v časných stadiích demence patří popis paměťového deficitu, který nemusí být vždy spojován se znakem demence a dále charakteristika poruchy paměti v kontextu neuropsychologie (Pasquier, 1999).

Jiní autoři rozlišují role vyšetření v závislosti na stadiu onemocnění. V diagnostice predementního stadia MCI má neuropsychologické vyšetření zajistit objektivizaci stížností pacienta či jeho blízkého okolí a určení eventuálního kognitivního deficitu. Dále se ověřuje typický neuropsychologický profil s dominující

poruchou paměti, jeho progresu v čase a vylučuje se deprese jako příčina obtíží pacienta. Ve stadiu lehké demence je úkolem neuropsychologického vyšetření ověření typického neuropsychologického profilu s dominující poruchou paměti. Ve stadiu středně těžké a těžké demence je již vyšetření z důvodu postižení téměř všech kognitivních domén zbytečné. Vyhnálek et al. (2012) dále zdůrazňuje, že neuropsychologické vyšetření může upřesnit rozsah postižení, jeho slučitelnost s AD, ale nikdy není schopno s jistotou odlišit AD od postižení jiné etiologie.

Kognitivní domény		Testy
Screening		MMSE
Paměť	seznam slov vybavení s vodítky pracovní paměť neverbální paměť vybavení příběhu	AVLT ECR Opakování čísel pozadu (WMS-III) ROCF, BVMT Logická paměť (WMS-III)
Exekutivní funkce		Podobnosti (WAIS-III) ROCF Test hodin Stroopova zkouška TMT-B
Vizuokonstruktivní funkce		ROCF Test hodin Kostky
Fatické funkce	verbální fluence pojmenovávání	FAS Boston Naming Test
Pozornost		Stropova zkouška Opakování čísel popředu (WMS-III) TMT A, B
Psychomotorické tempo		Stroopova zkouška TMT Digit symbols Kostky

Tabulka 3: Kognitivní domény měřené v testové baterii FN Motol

Legenda k tabulce 3:

AVLT- Paměťový test učení (Auditory Verbal Learning Test)

BVMT- Bentonův vizuálně retenční test (Benton Visual Retention Test)

ECR - Grober-Buschkeho obrázkový test

FAS- Test verbální fluence

MMSE- Mini Mental State Examination

ROCF- Reyova-Osterriethova komplexní figura

TMT- Test cesty (Trail making test)

WAIS-III – Wechslerova škála inteligence (Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Revision)

WMS- III – Wechslerova paměťová škála (Wechsler Memory Scale, Third Revision)

Součástí vyšetření je též diagnostický rozhovor s pacientem a jeho nejbližším okolím. Kognitivní testy jsou doplněny posuzovacími škálami týkající se samotného pacienta, ale znovu i jeho okolí, například hodnocení schopnosti pacienta samostatně fungovat. Neuropsychologická baterie bývá poměrně dlouhá, obvykle zahrnuje testy vhodné pro diagnostiku všech základních kognitivních domén. Výsledek může být ovlivněn osobnostními charakteristikami pacienta, jeho motivací, pozorností a také celkovou náladou.

Jednou z vlastností neuropsychologického vyšetření oproti jiným metodám je zpráva, jak postižení ovlivňuje chování a kognitivní schopnosti pacienta.

Výsledky z neuropsychologického vyšetření společně s výsledky zobrazovacích metod, neurologického vyšetření a hodnotami biomarkerů pomáhají detekovat neurodegenerativní onemocnění již v prodromálním stadiu a zahájit tak včas vhodnou léčbu pomáhající udržet kvalitu života pacienta.

Pro AD je typické narušení deklarativní paměti. Proto se při vyšetření používají testy, které vypovídají o schopnosti učení, schopnosti ukládání do paměti a retenci, s bezprostředním i oddáleným volným vybavením materiálu a pokud možno i informaci o efektu kódovaného ukládání a funkce nápovědy.

Nejvíce riziková diagnóza pro budoucí rozvoj demence je MCI při AD. V neuropsychologickém profilu dominuje výrazná porucha paměti. Pro AD je typický zejména výrazný pokles výbavnosti v oddáleném vybavení v porovnání s vybavením

okamžitým. Specifická je pro AD neúčinnost nápovědy u testů s vodítky pro vybavení. Často se u paměťových testů vyskytují konfabulace. Velká většina pacientů s MCI při AN má současně poruchu pozornosti a důležité je použít testy, kde dochází ke kontrole kódování paměti (Nikolai et al., 2013a).

V této diplomové práci zabývající se posouzením možnosti predikce AD na základě paměťových testů považuji za důležité představit dva testy měřící deklarativní paměť. Prvním z nich bude Paměťový test učení (AVLT) a druhý Grober-Buschke obrázkový test (ECR).

5.1.1 Grober-Buschkeho obrázkový test

Grober-Buschke obrázkový test (ECR) je součástí Seven Minute Screening Test (7 MST), který je vhodný k určení pacientů s AD. Jeho výhodami je rychlá administrace, vysoká reliabilita a objektivní skórování. Test byl vyvinut se snahou o jednoduchost při zachování diskriminační schopnosti pro odlišení AD od normálního stárnutí. Test 7 MST je senzitivní k AD, ale stále není ověřeno, zda je test senzitivní i k jiným formám demence. Vývoj testu využíval poznatky o kognitivním stavu pacientů s AD. Proto se test 7 MST skládá ze 4 testů reprezentujících 4 kognitivní oblasti postižené u AD: paměť, verbální fluenci, vizuospaciální a vizuokonstrukční funkce a orientaci (Solomon, Hirschoff, Kelly et al., 1998).

Subtest měřící paměťové schopnosti se nazývá Enhanced Cued Recall (ECR). Původně tento test popsali, avšak v delší verzi, Grober a Buschke (1988). Důležitým poznatkem bylo, že zdravé kontroly profitují z efektu nápovědy (pomocí sémantických vodítek), zatímco pacienti s AD vykazují z nápovědy signifikantně menší užitek.

Z důvodu častého užití v mnoha studiích bych na tomto místě zmínila test „Free and cued selective reminding test“, který se od ECR liší obrazovým materiálem

a počtem verzí. V testu se pracuje s obrázky či předtištěnými slovy. Ve výkonu obrázkové verze se prokázal u respondentů vyšší skór (Zimmerman et al., 2008). Administrace se nepatrně liší tím, že volné vybavení a vybavení s nápovědou se opakuje třikrát. Sleduje se tak i schopnost učení. Shodně se sledují skóry volného vybavení, vybavení s nápovědou a celkového vybavení (celkem 48 bodů) (Grober et al., 2000).

Česká verze „Enhanced Cued Recall“ je součástí screeningového testu 7 MST (Topinková et al., 2002). Princip testu zůstává shodný a je zaměřen na řízené ukládání paměťových stop pomocí sémantických vodítek, zároveň je tím kontrolován vliv pozornosti a strategie při kódování. Dále jsou použita sémantická vodítka i při vybavování, aby došlo k eliminaci vlivu strategie. Důležitá je identifikace druhu postižení paměti a rozlišení zda se jedná o hipokampální či nehipokampální typ. Díky kontrole pozornosti a ukládání by se měl test umožnit rozlišení typu poruchy paměti. Topinková et al. (2002) provedla validizační studie a potvrdila diskriminační schopnost testu ECR na české populaci. Mezi kontrolní skupinou a jedinci s AD byl ve skóru celkové vybavení prokázán signifikantní rozdíl.

Diskriminační potenciál mezi kontrolami a pacienty s demencí při AN dosahoval u senzitivity hodnot 94% a specificity 99% (Solomon et al., 1998). Výhodou testu je nezávislost na počtu let jedince, jeho vzdělání a kultuře (Saka, Mihci, Topcuoglu, & Balkan, 2006). Podle Solomona může být samostatný test Enhanced Cued Recall díky své relativně vysoké senzitivě a specificitě použit jako samostatná testová metoda (Solomon et al., 1998).

Grober et al. (1988) proto k určení deficitu kódování využívá vybavení pomocí vodítek. Důležitost této metody je při administraci testů, kdy dochází ke kontrolovanému učení a kontrolovanému vybavování materiálu. Dále je pozornost rovnoměrně rozložena a tak může docházet ke zpracování všech položek testu. Kontrolované učení pomáhá k eliminaci vlivu dalších kognitivních dysfunkcí. Skládá se z procesu hledání, které kontroluje kódování. Následuje opakované volné vybavení a vybavení s nápovědou.

Neuropsychologické testy, které poskytují sémantické kódování během učení a poskytují kategorickou nápovědu během vybavování, se podle autorů označují jako Grober-Buschke paradigma.

5.1.2 Paměťový test učení

Paměťový test učení (AVLT) byl poprvé publikován v roce 1941. Jeho obsahem je sada 15 slov administrovaných celkem pětkrát, následuje interference pomocí jiné sady 15 slov, vybavení základní sady slov, vybavení po 30 minutách a rekognice. Sada se skládá ze vzájemně nepropojených a nesouvisejících slov. Česká verze The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) se používá pod názvem Paměťový test učení (Preiss et al., 2012).

Hodnocení AVLT

Vyšetřující zapisuje vybavená slova. Zapisujeme také konfabulace a opakování. Sečteme správně vybavená slova jednak pro každý pokus zvlášť, jednak pro pět pokusů sady A dohromady. Pro každý pokus spočítáme body, jeden bod za každé správně vybavené slovo, dále počet správně vybavených slov v celé sadě A (1. –5. pokus), zvlášť počítáme první pokus sady B, 6. pokus a oddálené vybavení po 30 minutách. Samostatně počítáme *opakování*, tedy pokud je vybavené slovo opakováno během jednoho pokusu. Opakování počítáme pro každý pokus samostatně, na konci provedeme celkový součet všech opakování v pokusech 1 –5. Zvlášť počítáme *konfabulace*, a to pro každý pokus samostatně; na závěr navíc zapíšeme celkový součet všech konfabulací v pokusech 1 –5 (Preiss et al., 2012).

Normy

V této práci používáme normy od Ivnik et al. (1990), které byly provedeny na souboru 394 starších zdravých osob v USA. Soubor se skládal ze 145 mužů a 249 žen. Všichni prošli lékařskou prohlídkou, vylučujícím kritériem byla psychiatrická

či neurologická porucha a další konkrétní vylučovací kritéria. Vzdělání mezi 12-15 lety mělo 226 osob. Celkové IQ měřené v pásmech 55-74 let bylo mezi 106,2-110,9 body IQ dle WAIS-R. Příslušná norma závisí na věku a premorbidním intelektu.

Možnosti interpretace

Paměťový test učení měří kapacitu bezprostřední verbální paměti, oddálené vybavení a dále proces učení s křivkou učení (Lezak, 2004).

Pokus 1

Údaje o okamžitém vybavení získáme na základě výsledků z prvního pokusu. Proband si nemá vybavovat význam slov (sémantická paměť), ale pouze co nejvíce slov, které předtím slyšel, nehledě na pořadí. Při volném vybavení s dlouhou latencí měří test epizodickou verbální paměť.

Výkon v bezprostředním volném vybavení v prvním pokusu je do vysoké míry závislý na auditivním rozsahu krátkodobé paměti. U anxiózních či depresivních jedinců s normální schopností se učit a intaktní paměť se může projevat porucha pozornosti. U těchto jedinců se vyskytuje nízké skóre v prvním pokuse, ale nikoliv v dalších pokusech. Naopak u selektivního poškození hipokampálních struktur mají jedinci relativně zachovanou schopnost pozornosti a normálně skórují v prvním pokusu, avšak v dalších pokusech nejsou schopni vyvolat informaci přesahující jejich pozornostní rozsah v prvním pokusu (Delis, 2000).

Pokusy 1-5

Celková míra správného vybavení seznamu slov v pokusech 1-5 je globálním indexem schopnosti se učit a verbální paměti. Tento výkon je složen z několika komponent a odráží schopnost udržet pozornost, učit se novému a kódovat informace do verbální paměti, vyhledat je a vybavit si je. Zajímavým jevem je „efekt prvních a posledních“ položek (Primacy effect a Recency effect), kdy si probandi vybavují

slova ze sady A s různou frekvencí, která je závislá na pořadí těchto slov v sadě A. Nejčastěji si vybavují nejvíce slov z první a poslední části seznamu slov, zatímco slova ze střední části jsou vybavována nejméně.

Křivka učení

Na základě křivky učení popisující schopnost učení můžeme získat řadu informací o psychickém a kognitivním stavu probanda. Křivka může být lineární (dobrá schopnost učení), plochá (omezená schopnost učení, deficit v kódování), či kolísavá (nespolehlivost kognitivních funkcí v procesu učení). Plochá křivka učení se nejčastěji vyskytuje u jedinců postižených Alzheimerovou nemocí nebo Korsakovým syndromem. U kolísavé křivky bychom měli vzít v úvahu i možnost oscilace pozornosti z důvodu efektu medikace, compliance, motivace a dalších proměnných. U pacientů s lézí frontálního laloku dochází v prvním pokusu k průměrnému výkonu, míra učení v následujících pokusech je však značně podprůměrná.

Interference

Sada B se administruje ihned po dokončení pátého pokusu se sadou A. Seznam B slouží jako indikátor proaktivní interference. Schopnost inhibice učeného seznamu se objeví v rozdílu mezi prvním a interferenčním pokusem, tento rozdíl by neměl být větší než 3 slova. U jedinců trpících AD dochází ke zmenšení vlivu interference proto, že počet slov, která se naučí, je tak malý (trpí silnou poruchou kódování a uchování informace v paměti), že nedovolí rozvinutí tohoto efektu.

Volné vybavení po krátké latenci a retroaktivní interferenci

Informace o oddáleném vybavení slov z paměti se většinou mezi 6. pokusem a vybavením po 30 minutách výrazně nemění. Na neuchování informací do dlouhodobé paměti či zapomínání můžeme usuzovat, pokud je rozdíl větší než 3 slova. U pacientů s AD se může vyskytovat nižší skóre ve volném vybavení po krátké latenci než v pátém pokusu. Tito jedinci mohou mít podprůměrnou míru retence. Stále však může hrát roli oscilace pozornosti.

Pokus po oddálení

Tento pokus následuje po 30 minutovém intervalu latence, během něhož probíhalo neverbální testování. Cílem je změřit stupeň zapomínání během relativně dlouhého intervalu, zjistit počet položek volného vybavení po dlouhé latenci. Dále kontrastní skóre retence, kde zjišťujeme kolik informace je proband schopen udržet od bezprostředního volného vybavení k volnému vybavení po dlouhé latenci. Předpokládá se, že normální výkon by měl být konzistentní jak v bezprostředním volném vybavení, tak ve volném vybavení po oddálení. U pacientů s AD je snižena úroveň vybavení a míra retence během intervalu latence. Na deficit ve vyhledávání poukazuje rozdíl mezi oddáleným vybavením a rekognicí. Deficit v kódování je rozpoznatelný při stejném výkonu ve vybavení i v rekognici.

Paměťové chyby

V testech je důležité se zaměřit i na chyby, které poskytují lepší vhled do mozkových funkcí a dysfunkcí a pomáhají při obtížných diferenciálních diagnózách. V testu se mohou objevovat opakování a konfabulace, které jsou označovány jako specifické chyby poukazující na sníženou spolehlivost paměťových funkcí a procesu zpracování informací. Vyšší počet opakování může souviset s poruchami pozornosti, nejistotou, vyšší úzkostností. Konfabulace ukazují na nejistotu v paměťovém procesu. U problému s kódováním informace slouží konfabulace k zaplnění prázdného prostoru. I u konfabulací rozlišujeme různé druhy s různou závažností, distorze a čisté konfabulace. Konfabulace se objevují převážně u pacientů s AD (Preiss et al., 2012; Groth-Marnat, 2000; Delis, 1989).

Dle studie Tierney (2006) se tento test pro predikci konverze pacientů do AD jeví jako nejvhodnější. Vyšší predikční hodnotu získáme kombinací několika testů. V pětiletém horizontu je dobré kombinovat oddálené vybavení RAVLT se subtestem Informace z Wechlerovy paměťové škály a testem kategorické verbální fluence.

6 Predikce demence

V posledních letech se zvyšuje význam stavu, který předchází demenci. Pro stav mezi benigním stárnutím a klinicky diagnostikovaným časným stadiem demence se používá mnoho různých pojmů.

Dle Albert je podstatné zachytit jedince se symptomy MCI, nikoli s demencí, u kterých již probíhají změny na úrovni patofyziologie typické pro daný typ demence (Albert et al., 2011).

V současné době je hlavní snahou vybrat mezi pacienty s MCI ty, u nichž je postižení kognice projevem AN a kteří vykazují výrazné riziko budoucího rozvoje demence Alzheimerova typu.

Růžička et al. (2003) uvádí na základě několika longitudinálních studií rizikové faktory přechodu MCI do demence

- Závažnost kognitivní poruchy – klinicky (MMSE)
psychometricky (např. oddálená výbavnost s nápovědou)
- Stupeň soběstačnosti
- Věk a nízké vzdělání
- Pozitivní rodinná anamnéza
- Přidružená vaskulární nebo jiná patologie
- Atrofie temporálního laloku/hipokampu, alela apolipoproteinu E4.

Celý koncept MCI je velmi dynamický a v souvislosti s predikcí AD proto mnohé studie přicházejí s různými hodnotami prevalence a míry progresu do AD. Variabilita těchto hodnot je z velké míry dána rozdílnými koncepty MCI, rozdílnými výzkumnými skupinami a použitými testy. MCI se jeví jako vhodný konstrukt k identifikaci jedinců se zvýšeným rizikem rozvoje AD, nicméně je stále nutné provádět výzkumy zaměřené na přesnost predikce AD u různých výzkumných skupin.

Počty jedinců konvertujících během určitého časového období do demence se značně liší a to i přes použití stejného konceptu MCI. Ve studii, kde byl použit Petersenova kritéria MCI, skončilo ve stadiu demence průměrně 10%- 15% jedinců ročně (Petersen et al., 1999). Z výzkumného souboru s aMCI progredovalo za rok do demence celkem 19% pacientů (Fischer et al., 2007).

Ve Francii replikovali studii Petersena z Mayo clinic na místní populaci starší 60 let bez demence, ale se subjektivními obtížemi. Výzkumníci si stanovili v paměťových testech cut - off skóre na -1SD. Prevalence výskytu MCI u výzkumného vzorku byla pouze 9% a dále pouze u 11 % jedinců se během 3 let rozvinula demence (Tierney, 2006).

Míra konverze do AD je rozdílná podle různých subtypů MCI. Studie rozlišují, zda je počáteční stav pacientů aMCI či naMCI a tvrdí, že pacienti s aMCI progredují do AD častěji než pacienti s naMCI (Rountree et al., 2007; Mitchell, Arnold, Dawson, Nestor, & Hodges, 2009).

Nejen Dubois a Albert (2004) se přiklání k názoru, že amnestická MCI je spíše prodromální stadium AD, než samostatná a statická diagnostická entita. Opačný názor přinášejí autoři Brandt a Manning (2009), kteří na základě výsledků své studie tvrdí, že amnestickou MCI spíše nelze považovat za kognitivní a neuropatologický stav směřující k AD.

Klinické studie uvádějí, že je velmi pravděpodobné, že dochází k malým kognitivním změnám zachytitelným několik let před možným stanovením diagnózy MCI. Tyto změny slouží jako prediktivní faktor progresu jedince do demence. Na druhou stranu je možné zaznamenat patofyziologické procesy AD, které se však symptomaticky během života jedince neprojeví. Proto je důležité přesné určení biomarkerů a kognitivního profilu, který nejlépe predikuje klinickou fázi MCI a AD (Sperling et al., 2011).

Ze studií je známo, že u mnoha lidí s MCI se po určitém čase projeví symptomy demence. U ostatních dochází pouze k nepatrným změnám a někteří dokonce při retestu vykazují zlepšení stavu. Jeden z nových výzkumů však poukázal

na to, že i přes prvotní zlepšení stavu se u 65 % pacientů během sledovaných pěti let projeví symptomy demence (Breitner, 2014).

Další pohled na predikci demence předkládá studie, kde jsou hlavním faktorem aktivity, konkrétně položky hodnotící fungování v běžných aktivitách vyžadujících úsudek a řešení problémů (Farias, Mungas, & Jagust, 2005).

Důležitým pohledem na predikci konverze do AD se jeví informace od blízké osoby pacienta. Podle této studie je nezbytné ptát se pečující osoby na kognitivní deficit pacienta. Pokud shledáme rozdíl mezi sdělením pacienta a blízké osoby, je tu větší pravděpodobnost konverze do demence (Tierney, Szalai, Snow, & Fisher, 1996).

Konceptem MCI v souvislosti s predikcí AD se zabývá projekt „*The Sunnybrook Memory Study*“. V tomto výzkumu se sleduje schopnost predikce vzniku AD vybranými neuropsychologickými testy a zároveň genetickou analýzou v souvislosti s genotypem ApoE4. Důležitým bodem byla studie přesnosti predikce AD v rámci Petersenova konstrukt MCI. Studie obsahovala výsledky ze screeningového testu MMSE, somatického vyšetření, výsledky ze zobrazovacích metod, biomarkerů a výsledků z neuropsychologického vyšetření. Neuropsychologická baterie byla zaměřena na různé kognitivní domény. Na základě těchto výsledků byla jako nejvhodnější testy pro predikci konverze pacientů do AD během dvou let vybrána kombinace oddáleného vybavení u RAVLT a subtestu Mental Control Wechsler Memory Scale – Revised. Vznikla tak screeningová baterie označována jako Alzheimer Predictive Index. Predikční hodnotu diagnostické baterii překvapivě nepřidala analýza Apoe-4; přitom se již prokázalo, že přítomnost Apoe-4 je dobrým prediktorem vývoje AN. Predikce na základě výsledků neuropsychologických testů byla sledována i v delším časovém rozmezí. V pěti i desetiletém horizontu mělo v souboru testů predikční hodnotu oddálené vybavení RAVLT. Tato studie potvrdila predikční hodnotu oddáleného vybavení, které je pro predikci konverze do demence klíčová (Tierney, 2006).

U pacientů s MCI, kteří následně progredují do AD, je nejčastěji postižená deklarativní, konkrétněji epizodická paměť. Existuje mnoho testů, které tento typ

paměti měří a které pomáhají k zachycení pacientů s MCI s pravděpodobností konverze do demence během několika let. Tyto testy zahrnují okamžité i oddálené vybavení. Mnoho z takových testů mají podobu seznamu slov, která se učí během několika pokusů. Tyto testy ukazují poměr naučeného během určitého času, stejně jako počet naučeného během testovacích pokusů. Slouží též k posouzení pozornosti (Albert et al., 2011).

Výrazným prediktorem demence je test Enhanced Cued Recall, jehož součástí je kontrolované ukládání informací pomocí sémantických vodítek. Skór z volného vybavení predikuje budoucí demenci a podporuje názor, že pro určení jedinců s vysokým rizikem rozvinutí demence je důležité zachytit paměťový deficit, který není způsoben poklesem jiných kognitivních funkcí. Paměťový test by měl kontrolovat pozornost, učení a vybavování (Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000).

Vysokou možnost predikce AD představuje testování na základě párového asociativního učení, jež se řadí k vizuálním paměťovým testům. Cílem je otestovat schopnost utváření a zapamatování si asociace mezi atributy dané zkušenosti (Alladi et al., 2006).

EMPIRICKÁ ČÁST

7 Předmět výzkumu

Stárnutí populace a demence se dostává do popředí zájmů odborníků. Úspěšná a včasná diagnostika demencí je důležitá pro správnou léčbu, terapii a zachování kvality pacientova života.

V teoretické části jsem se zabývala základními poznatky v oblasti normálního a patologického stárnutí. Uvedla jsem pohled na nový koncept MCI. Část jedinců s MCI konvertuje do demence. Je proto důležité umět včas rozeznat, kdy k takové situaci dojde a snažit se jí předcházet. Dále jsem popsala nejčastější neurodegenerativní onemocnění - demenci při Alzheimerově nemoci. Shrнула jsem informace o paměti a její souvislosti s hipokampy. Důležitou součástí teoretické části bylo představení dvou paměťových testů, se kterými se bude dále pracovat v empirické části. Oba testy, AVLT i test ECR, se v rámci neuropsychologického vyšetření často používají při diagnostice deficitů paměti. Poté jsem popsala výzkumy zahraničních týmů, které se zabývají predikcí demence, nejvíce je popsána AD.

Empirická část bude zaměřena na porovnání těchto dvou paměťových testů a jejich schopnosti predikovat konverzi do demence. Hlavní výzkumnou otázkou bude, zda test ECR navržený speciálně k detekci hipokampálního typu postižení bude predikovat konverzi do demence lépe než test AVLT. Získaná data by mohla pomoci k přesnější predikci demence v klinické praxi.

Ačkoliv se tyto testy často v rámci neuropsychologického vyšetření provádějí často, doposud nebyly v souvislosti se schopností predikce porovnány.

8 Cíle výzkumu

Možnost predikce demence v jejích časných stadiích je v současné době nezbytná, nasazení léčby ve fázi rozvinuté demence je totiž méně účinné. Ačkoliv koncept MCI je nyní velmi žádaným tématem, výzkumné studie s podobnou problematikou jsou k dispozici pouze v zahraniční literatuře.

Cílem této práce je porovnat dva celosvětově používané paměťové testy, které se používají v neuropsychologické baterii v nemocnici Motol a jejich schopnost predikovat konverzi do AD u pacientů se stížnostmi na paměť. Oba testy mají rozdílná paradigmatata týkající se schopnosti predikovat rozvoj demence. Test ECR používá metodu kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítkem, zatímco test AVLT toto paradigma postrádá.

Dále je cílem na základě paměťových testů určit pacienty s vysokým rizikem konverze do demence a vybrat účinnější test v souvislosti s predikcí.

8.1 Výzkumné otázky

Hlavní otázkou je, zda test ECR zaměřený specificky na odhalení hipokampálního profilu postižení paměti zjistitelný testem ECR bude predikovat konverzi do demence lépe než standardní test bez tohoto paradigmatu, jako je test AVLT. Předpokládáme, že hipokampální typ poruchy paměti v testu ECR bude vysoce specifický pro predikci demence a v tomto ohledu ECR překoná test AVLT. Test AVLT by měl být naopak senzitivnější než ECR. Zároveň je možné, že kontrolované ukládání v testu ECR může úlohu usnadnit a projevit se snížením sensitivity oproti testu AVLT, který toto paradigma ukládání nepoužívá.

8.2 Výzkumné hypotézy

H1: Test ECR konstruovaný speciálně k záchytu hipokampální dysfunkce bude rozvoj demence u této diagnostické skupiny predikovat lépe než test AVLT, jenž nezahrnuje paradigma kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky.

H2: Nedementní pacienti se stížností na poruchu paměti, kteří v následujících v průměru 2 letech konvertovali do demence, budou mít horší kognitivní výkon (nižší skóry v testech) ve srovnání s pacienty, kteří nekonvertovali.

9 Výzkumný design

9.1 Výchozí předpoklady

Ve světle vývoje nových léčiv, která zpomalují progresi AD, je důležitá včasná diagnostika prodromálních stadií AD, kam spadá i koncept MCI. V současné době se vědci zaměřují na vývoj takových nástrojů, které zvýší specifitu v diagnostice MCI. Testy, které se používají k vyšetření kognitivních funkcí, by měly splňovat několik požadavků:

- Zaměření na určitý znak daného onemocnění
- Vysoká senzitivita a specifita pro AD
- Reliabilní, neinvazivní, nenáročný na administraci, nízkonákladový
- Schopnost predikovat rychlý i postupný nástup onemocnění (Sarazin et al., 2007).

U AD se projevuje typické postižení paměti, které je charakterizováno sníženým volným vybavením, jež lze pomocí vodítek zlepšit pouze minimálně (Grober et al., 1988; Tounsi et al., 1999). Narušení mnestických funkcí je přítomno už v časně fázi AD a při tomto testu je možné ukládání paměťových stop usnadnit poskytnutím sémantických vodítek. Zároveň kontrolujeme pozornost a strategii při kódování informací. Během vybavování jsou znovu použita sémantická vodítka, díky čemuž eliminujeme vliv strategie (Sarazin et al., 2007).

Tato retrospektivní studie vychází z předpokladu možné predikce demence u Alzheimerovy nemoci u pacientů s MCI díky neuropsychologickým testům zaměřeným na hipokampální paměť. V paměťových testech lze rozlišit dva typy poškození paměti. U poruch nehipokampálního typu je snížen počet spontánně vybavených slov, přičemž nápověda výkon normalizuje. U poruchy hipokampálního typu je narušena všípivost a vybavnost, uchování informace je nízké, protože nedošlo k uložení informace. V testech se tyto znaky projevují v nízkém skóru spontánního

vybavení a též nefunkční nápovědou. U těchto pacientů s MCI dochází častěji ke konverzi do demence Alzheimerova typu (Dubois & Albert, 2004; Tounsi et al., 1999).

Informace předkládané v testech ECR i AVLTL se zpracovávají skrze deklarativní paměť a následující procesy. Pro proces ukládání je důležitou oblastí mozku frontální lalok, který má vliv na pozornost a výběr strategie. Konsolidace a uchovávání informací, vybavování spontánní a vybavování s nápovědou je závislé na hipokampech. Spontánní vybavení ovlivňují obě struktury, jak hipokampus, tak frontální lalok zodpovědný za strategii. Grober a Buschke (1987) popisují, že bezprostřední volné vybavení verbálních informací je ovlivněno efektivními kódovacími a vyhledávacími strategiemi při učení a pozornosti. Vliv těchto faktorů je možné zmírnit či eliminovat poskytnutím vhodných sémantických vodítek pro vyhledávání této informace. U některých deficitů nedochází ke zlepšení výkonu při poskytnutí vodítka. Podle autorů je tomu tak proto, že došlo k poškození specifických paměťových procesů: kódování do dlouhodobé paměti a vyhledávání z dlouhodobé paměti.

9.2 Metoda

Data k této longitudinální studii byla nasbírána na neurologické klinice Fakultní nemocnice Motol a zpracována kvantitativním způsobem. Všem probandům byla v iniciální fázi za přítomnosti pečovatele při neurologickém vyšetření odebrána anamnéza, specifickým způsobem byla anamnéza zaměřena na rozvoj deficitu a na soběstačnost pacienta. Dále vyplnili dotazník GDS (Geriatrická škála deprese) a Beckovu škálu úzkosti. Dále byla administrována neuropsychologická baterie testů, kde byly testovány výkony v různých doménách, konkrétně paměť, pozornost, psychomotorické tempo, exekutivní funkce, vizuokonstrukční a fatické funkce.

Vyšetření trvalo kolem dvou hodin. Byly dodržovány standardní postupy a standardní podmínky vyšetření. Cílem vyšetření bylo zhodnocení míry narušení různých kognitivních funkcí, posoudit míru soběstačnosti a náhled pacienta, behaviorální či osobnostní nápadnosti, posoudit míru dopadu na kvalitu každodenních aktivit pacienta. Dále pacienti absolvovali neurologické vyšetření spolu s laboratorními testy a MRI.

Součástí neuropsychologické baterie byly i dva zkoumané paměťové testy AVLT a Grober-Buschkeho obrázkový test (ECR). Retrospektivně byla porovnána iniciální neuropsychologická vyšetření pacientů s MCI a výsledky těchto vyšetření byly následně srovnány mezi pacienty, kteří konvertovali do demence a těmi, kteří zůstali soběstační.

9.3 Charakteristika souboru

Do výzkumu byli zahrnuti jedinci se stížnostmi na paměť, bez diagnózy demence. Pacienti byli referováni do Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol obvodním neurologem, psychiatrem, praktickým lékařem, část pacientů se objednala přímo na vlastní žádost či žádost rodiny. Důvodem objednání byla stížnost na poruchu paměti udávaná pacientem či jeho okolím. Na základě vyšetření byli do souboru zařazeni pacienti bez diagnózy demence. Ti byli dále na základě neuropsychologického vyšetření a vyšetření klinického roztržďení do skupin SMC a MCI dle zmíněných kritérií. Pacienti byli sledováni dále neurologem nejméně 1x ročně, dále byli instruováni k vyhledání vyšetření při zhoršení stavu či při konverzi do demence. Nejdéle byl sledován jedinec po dobu 8 let.

Do souboru nebyli zařazeni pacienti, u nichž bylo anamnesticky, či zobrazovacím či laboratorním vyšetřením zjištěno jiné onemocnění, které by mohlo

způsobovat poruchu kognice, soubor dále nezahrnoval ani pacienti s medikací potenciálně ovlivňující kognitivní funkce.

Jednotícím vstupním kritériem byla stížnost pacientů na paměť. Tato skupina se skládala z 88 respondentů s aMCI, 22 pacientů s naMCI a 36 pacientů se SMC, Výzkumný soubor pacientů s MCI tvořili jedinci z ambulantní péče neurologického oddělení nemocnice v Motole v Praze z období 2005-2013.

Pacienti absolvovali iniciální neurologické a neuropsychologické vyšetření, vyšetření magnetickou rezonancí a laboratorní testy. Tito respondenti byli do nemocnice posláni svým praktickým lékařem, psychiatrem či neurologem na základě subjektivní stížnosti na paměť samotným pacientem či blízkou osobou. Kritériem pro zařazení do výzkumu byla stížnost na paměť z pozice pacienta či ošetřující osobou, denní aktivity bez narušení a absence demence.

Výzkumný soubor se skládal ze 146 pacientů, z 88 žen (60, 3%) a 58 mužů (39,7%) ve věku 49 až 87 let. Věkový průměr činil 69,71 let. Důležitou charakteristikou byl počet let vzdělání, který byl referován pacientem. Průměrný počet let vzdělání činil 14,64 let. U 4 jedinců nebyla informace o vzdělání k dispozici. Celkem 50 jedinců během sledovaného období konvertovali do demence, u ostatních 96 se demence nevyvinula. Doba sledovaného období zahrnovala datum prvního kontaktu až po konverzi do demence, či u nekonvertorů poslední kontrolu. Průměrná doba sledování činila u konvertorů i nekonvertorů v průměru $840,3 \pm 606,2$ dní.

	N	Minimum	Maximum	Průměr	SD
Věk	146	49	87	69,71	9,389
Počet let vzdělání	142	8	24	14,64	3,293

Tabulka 4: Demografické proměnné

		Četnost	Procenta	Procenta validních hodnot	Kumulativní procenta
Pohlaví	muž	58	39,7	39,7	39,7
	žena	88	60,3	60,3	100,0
	Celkem	146	100,0	100,0	

Tabulka 5: Rozložení souboru dle pohlaví

		Četnost	Procenta	Procenta validních hodnot	Kumulativní procenta
Konverze do demence	Ne	96	65,8	65,8	65,8
	Ano	50	34,2	34,2	100,0
	Celkem	146	100,0	100,0	

Tabulka 6: Rozložení souboru dle konverze do demence

	N	Průměr	SD	Minimum	Maximum
MMSE	146	27,58	2,199	20	30
GDS	144	4,93	3,539	0	15
AVLT1	144	4,60	1,856	1	9
AVLT5	144	9,49	3,224	3	16
AVLT1-6	144	44,19	15,656	8	85
AVLT1-5	144	37,76	12,357	8	69
AVLT30	143	5,89	4,276	0	15
16 slov - spont.	144	6,51	3,301	0	14
16 slov celkem	144	14,54	2,670	2	16
Konverze ano/ne	146	,34	,476	0	1

Tabulka 7: Popisná statistika souboru dle výsledků testů

Doba sledování	N	Minimum	Maximum	Průměr	SD
Celkem	146	69	2940	840,29	606,215
Konvertoři	50	76	2473	782,68	499,050
Nekonvertoři	96	341	2940	870,29	655,593

Tabulka 8: Doba sledování

Konečná diagnóza těch, kteří progredovali do demence, byla stanovena dvěma nezávislými neurology na základě kritérií DSM IV a NINCS-ADRDA (McKhann et al., 2011).

Mezi kontraindikace, kvůli kterým nemohl být respondent zařazen do studie, patřil objektivní nález bez kognitivního deficitu, neurologická či psychiatrická komorbidita, v testu MMSE skóre menší než 25 bodů. Hranice 26 bodů je dle kritérií Petersena považována za hranici mezi zdravými a lidmi s mírnou kognitivní poruchou (Petersen, 2004). Objektivní kognitivní deficit byl posuzován na základě neuropsychologického testování, kde byli vyloučeni ti, kteří nenaplnili kritéria pro mírnou kognitivní poruchu dle Petersena. Dále byli vyloučeni jedinci, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, zánět mozkových blan, boreliózu či další neurologické onemocnění nebo měli úraz či operaci hlavy. Do studie nebyli zahrnuti ti, kteří skórovali v GDS 6 bodů a výše, což je hranice udávající mírné depresivní příznaky. Nežádoucí byly závislosti na alkohol či jiných návykových látkách, které by mohly potencionálně mít vliv na poznávací schopnosti. Informace o respondentech byly zjišťovány během neurologického a neuropsychologického vyšetření v rámci anamnestického rozhovoru.

Všichni účastníci výzkumu podepsali informovaný souhlas schválený místní etickou komisí.

9.4 Testové metody

Mezi testy neuropsychologické baterie byly pro náš výzkum stěžejní verbální paměťové testy AVLТ a ECR. V teoretické části jsem popsala oba testy podrobněji. V této části se budu věnovat jejich administraci. Dále zmíním screeningový test MMSE sloužící k rychlému a orientačnímu zhodnocení kognitivních funkcí.

Administrace AVLТ

Tento test byl administrován přibližně v polovině neuropsychologické baterie. Po 20 minutách, které byly vyplněny testy na jiné kognitivní domény než na deklarativní paměť, následovalo oddálené vybavení. Standardizované zadání testu zní následovně:

„Budu vám číst slova, dobře mě poslouvejte. Až skončím, řekněte mi co nejvíce slov, která si zapamatujete. Na pořadí nezáleží, prostě si zkuste vzpomenout na co nejvíce slov.“

Vyšetřující zaznamenává jaká slova a kolik jich jedinec řekl, vybavení končí tehdy, když si proband nemůže další slova vybavit. Slova se přečítají s krátkou asi jednosekundovou odmlkou mezi jednotlivými slovy.

Instrukce po prvním pokusu (AVLT 1) a poté i při dalších pokusech (AVLT 2,3,4,5): *„Nyní vám přečtu znovu stejná slova a až skončím, znovu mi řeknete co nejvíce slov, na která si vzpomenete, včetně těch, která jste řekl(a) poprvé. Na pořadí nezáleží. Vzpomeňte si na co nejvíce slov, ať už jste je předtím řekl(a), nebo ne.“*

Po skončení pěti pokusů sady A: *„Nyní vám přečtu jiná slova než předtím. Vaším úkolem bude opět si zapamatovat co nejvíce slov. Až skončím, řeknete mi zase všechna slova, která jste si zapamatoval(a).“* (Čteme sadu B.)

První oddálené vybavení (AVLT 6): po skončení interference (sady B) řekneme: *„Nyní bych chtěl(a), abyste si znovu vzpomněl(a) na slova, která jsme dělali*

na začátku (tj. na první sadu, slova ovšem nepředčítáme). Zkuste si vzpomenout na co nejvíce slov, která jsme dělali předtím.“ (Pokud to není jasné, znovu zdůrazníme, že jde o slova, která jsme dělali dříve.)

Při druhém oddáleném vybavení po 30 minutách (AVLT 30): *„Nyní po vás chci, abyste si znovu vzpomněl(a) na slova, která jsme dělali na začátku.“*

Po druhém oddáleném vybavení administrujeme rekognici s instrukcí: *„Teď Vám přečtu seznam slov a vy mi u každého řeknete, jestli v té první sadě bylo nebo ne. Říkejte jenom ANO/NE.“*

Čtete postupně seznam slov a zaznamenávejte odpovědi. Neraďte! Pokud je respondent nejistý, ve které sadě slovo bylo, nebo jestli tam vůbec bylo, a ptá se Vás, řekněte, že se musí rozhodnout sám, že vy mu radit nemůžete. Bod dáváte za správně uvedené slova z první skupiny (A). Všechny ostatní odpovědi počítejte jako chybu. Chyba není, když si respondent některé slovo správně nevybaví. Existuje též alternativní verze, kde jsou náhradní sady slov pro potřebu retestů (Preiss et al., 2012).

Sada A	Sada B
Buben	Stůl
Záclona	Plavec
Zvonek	Pták
Káva	Bota
Škola	Kamna
Rodiče	Hory
Měsíc	Sklenice
Zahrada	Ručník
Klobouk	Mrak
Zemědělec	Lod'
Nos	Jehně
Čína	Pistole
Barva	Tužka
Dům	Kostel
Řeka	Ryba

Tabulka 9: Podnětová slova testu (dle Preiss et al., 2012)

Administrace Grober-Buschkeho obrázkového testu (ECR)

Pacient si má v tomto testu zapamatovat černobílé obrázky, které jsou umístěny na čtyřech stranách. Začíná se s první stranou, kde jsou celkem čtyři položky. Vyšetřující pomáhá s kontrolovaným učením u každé položky kategorickou nápovědou: „Tady vidíte zvíře. Co je to?“. Pokud pacient odpoví správně „to je tygr“, přistupuje se k dalšímu obrázku. Po identifikaci všech čtyřech obrázků na jedné kartě se podnětový materiál zakryje. Následuje fáze kontroly uložení, kdy vyšetřující

podává stejné sémantické nápovědy jako při prezentaci, ale nyní bez podnětového materiálu „Ukázala jsem vám zvíře. Co to bylo?“ Pokud dojde ke správnému vybavení všech čtyř obrázků z jedné karty, pokračuje se stejným způsobem u dalšího podnětového listu. Při neúspěšném vybavení následuje opakovaná prezentace karty. Takto se dotazujeme na všech 16 obrázků, dokud si je pacient všechny neuloží a nejsou vybaveny ve spontánním vybavení s nápovědou. Hodnotí se počet obrázků vybavených spontánně a s nápovědou. Tato fáze zapamatování je následována interferenčním úkolem, kdy se testuje jiná doména. Poté se vrací k volnému vybavení co nejvíce položek nezávisle na pořadí. Pokud nedojde k volnému vybavení všech 16 obrázků, vyšetřující zadá kategorickou nápovědu u položek, které subjekt nevybavil. Správně vybavená položka se hodnotí jedním bodem, max. 16 bodů (nejlepší výkon, všechny obrázky vybaví) po 0 (nejhorší výkon, nevybaví ani jeden obrázek ani s nápovědou). Výsledek obsahuje skór spontánního vybavení, vybavení s nápovědou a celkového vybavení. Skór spontánního vybavení je dán počtem slov po fázi učení a interferenčního úkolu. Zaznamenávají se konfabulace, opakování slov se nezapočítává. Skór s vybavení s nápovědou následuje ihned po spontánním vybavení. Respondentovi jsou poskytnuta sémantická vodítka jako kategorická nápověda. Celkové vybavení je vypočítáno na základě součtu počtu slov spontánně vybavených a počtu slov vybavených s nápovědou (Solomon et al., 1998).

Mini Mental Scale Examination (MMSE)

Jedná se o jeden z nejpoužívanějších screeningových testů pro rozlišení jedinců s demencí (Folstein et al., 1975). Používá se samostatně či jako součást testové baterie, jak tomu bylo i v našem výzkumu. Test je rychlý (5-10min) a snadný na administraci. MMSE však není senzitivní v diagnostice časných stadií demence a MCI. Může se stát, že jedinci s vyšším počtem let vzdělání mohou dosáhnout plného počtu bodů, i když dle jiných testů je u nich detekovatelný pokles kognitivních funkcí. Pacienti s MCI mohou dokonce dosahovat v MMSE plný počet bodů, proto je vhodnější použít MMSE společně s jinými senzitivnějšími testy.

Nejspolehlivější výsledky dosahuje u pacientů s AD a pro jiné typy demencí se ukazuje jako nedostačující. Test je tedy vhodný spíše pro monitoraci průběhu onemocnění demencí a přeceňována je jeho role pro diagnostiku. Test obsahuje celkem 30 otázek, které jsou součástí 10 subtestů. Hodnotí se orientace pacienta v čase a prostoru, krátkodobá paměť, početní schopnosti, pozornost, čtení, psaní, řeč a konstrukčně-praktické dovednosti. Za hranici pro demenci se považují hodnoty pod 24 bodů.

- 30–27 bodů – normální kognitivní funkce, může se jednat o MCI
- 26–25 bodů – hraniční nález, může jít o MCI nebo počínající demenci
- 24–18 bodů – lehká demence
- 17–6 bodů – středně těžká demence
- < 6 bodů – těžká demence

(Hort, Vyhnálek, & Bojar, 2005).

Geriatrická škála deprese (GDS)

Tento screeningový dotazník orientačně posuzuje přítomnost deprese pomocí škály. Soustřeďuje se na psychosociální aspekty. Vyloučení byli ti, kteří v tomto dotazníku skórovali 6 bodů a výše, což je hranice mezi jedinci bez depresivních příznaků a lidmi s mírnými depresivními příznaky. GDS je senzitivní k depresi mezi staršími jedinci s mírnou depresí či jiným onemocněním (Sheikh & Yesavage, 1986). Zhodnocení depresivní symptomatologie je důležité vzhledem k možnosti zkreslení výsledků testování.

9.5 Metody zpracování dat

Všechna data z neuropsychologického testování byla získána při iniciálním vyšetření celkem 146 pacientů. Názvy skupin používané během analýzy byly pojmenovány dle stavu pacienta na konci několikaletého sledování.

K vyhodnocení normality byl použit Kolmogorov- Smirnovův test. Na základě tohoto testu jsme zvolili ke zpracování dat neparametrické metody.

Pořadovým Mann-Whitney U testem pro nezávislé výběry jsme testovali, zda jsou distribuční funkce srovnatelné. Cílem bylo zjistit, zda je mezi výsledky testů MMSE, ECR a AVLT statisticky významný rozdíl u skupin pacientů, kteří konvertovali do demence a pacientů, kteří zůstali bez demence.

Průběh onemocnění je u každého rozdílný a trvá různou dobu. Bylo nezbytné zahrnout jako proměnnou také čas. Čas je sledován skupinami metod zvaných analýzy přežití. Zajímá nás výskyt demence u sledovaných subjektů. Doba přežití je náhodná veličina označující délku pozorování do sledované události či do okamžiku cenzorování. Rozlišujeme pravé cenzorování, kdy během studie sledovaná událost nenastane, či nemáme informaci o tom, zda událost vznikla nebo jsme ztratili pacienta ze sledování (Hendl, 2012; Singer & Willet, 2003).

Poté byla provedena Coxova regrese s cílem analyzovat cenzorovaná data a identifikovat jiné relevantní proměnné. Coxova regrese je vyjádřena pomocí rizikové funkce (hazard ratio). Jedná se o pravděpodobnost, že pozorovaný jedinec v určitém čase prodělá definovanou událost (Marubinni & Valsecchi, 1995). Coxova regrese je v tomto případě vhodnější oproti vícenásobné regresi z důvodů nenormálního rozdělení a výskytu cenzorovaných dat.

Dále byla použita ROC (Receiver Operating Characteristic) analýza ke zhodnocení schopností jednotlivých hodnot určitého skóru paměťových testů predikovat konverzi do demence. Tato analýza, která počítá senzitivitu a specifitu skóru testů, byla provedena za účelem stanovení optimálního diagnostického a screeningového cut-off skóru v testech AVLT a ECR. Senzitivita vyjadřuje procento

správně označených skutečně pozitivních jedinců na základě výsledků testu. Zatímco specificita je procento správně označených negativních jedinců. Graficky se vzájemný vztah senzitivity a specificity znázorňuje pomocí ROC křivky. Efektivita (diagnostická síla) testu je vyjadřována plochou pod křivkou (AUC, Area Under Curve), což je ukazatel obecné rozlišovací schopnosti určitého skóru testu. Čím je větší a blíží se 100 %, tím má test lepší charakteristiky senzitivity a specificity a je schopen oddělit pacienty se sledovanou událostí a bez ní. Hodnoty jsou v intervalu $<0,5; 1>$. Hodnota 0,5 znamená nulovou, zatímco 1 určuje výbornou diskriminační schopnost.

Optimálním diagnostickým cut-off skórem je hodnota, která zvyšuje o počet procent post-testovou pravděpodobnost diagnózy pro jedince, který během vyšetření skóruje rovno či méně než je hodnota cut-off skóru. Při stanovování hraničních skóru může dojít k chybám dvojího druhu k určení nesprávně pozitivní osoby a nesprávně negativní osoby. Proto je nezbytné si předem určit velikost rizik. Pokud mají oba druhy chyb stejnou váhu, ideální je zvolit hranici bodů v testu tak, aby k oběma typům chyb docházelo stejně často. V naší situaci je optimální dosáhnout vyšší specificity než senzitivity.

Kvalita měření byla získána na základě výpočtu přesnosti určující náhodnou složku chyby. Přesnost se vypočítává jako poměr součtu skutečně pozitivních se skutečně negativními a součtu pozitivních a negativních skutečných hodnot. Pomocí výpočtu přesnosti jsme dále volili vhodný cut-off skór pro jednotlivé části testů.

10 Výsledky a jejich interpretace

Statistická analýza byla provedena pomocí programů IBM SPSS Statistics 21 a MS Excel 2007.

Na základě výsledku testu bylo dle Kolmogorov- Smirnovova testu na hladině významnosti 0,05 potvrzeno nenormální rozložení. Na základě tohoto poznatku jsme dále volili neparametrické testování.

Pro dva nezávislé výběry jsme použili Mann-Whitney U test, kterým jsme potvrdili, že dle výsledků testů MMSE, ECR a AVLT je statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů, kteří konvertovali do demence a pacientů, kteří zůstali bez demence ($p < 0,001$). Pouze u testu GDS, který měří míru depresivních symptomů, nebyl prokázán statisticky významný rozdíl (Mann-Whitney $U=1857$, $p=.057$). Na základě Mann-Whitneyho U metody můžeme porovnat Z skóry u vybraných testů z neuropsychologické baterie. Z skóry jsou nejvyšší u částí testu AVLT, konkrétně 1. -6. pokus, 1. -5. pokus a po 30 minutách.

	MMSE	GDS	ECR - spont.	ECR celkem
Mann-Whitney U	1164,000	1857,000	998,000	1137,500
Z	-5,175	-1,903	-5,633	-5,778
Asymp. Sig.	< 0,001	,057	< 0,001	< 0,001

Tabulka 10: Mann-Whitney test pro MMSE, GDS a ECR

	AVLT1	AVLT5	AVLT1-6	AVLT1-5	AVLT30
Mann-Whitney U	1162,000	871,000	701,500	708,500	752,000
Z	-4,909	-6,100	-6,793	-6,765	-6,561
Asymp. Sig. (2-tailed)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabulka 11: Mann-Whitney test pro AVLT

Výsledky z Coxovy regrese jsou uvedeny v následujících tabulkách.

AVLT 1. Pokus (AVLT1)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Dolní	Horní
Pohlaví	-,796	,320	6,175	1	,013	,451	,241	,845
Věk	,039	,017	5,285	1	,022	1,040	1,006	1,075
Počet let vzdělání	-,028	,051	,310	1	,578	,972	,879	1,074
AVLT1	-,518	,109	22,576	1	< 0,001	,596	,481	,738

Tabulka 12: Výsledky Coxovy regrese u AVLT1

Z výsledků Coxovy regrese plyne, že každý bod navíc v prvním pokusu testu AVLT, snižuje riziko demence na hladině významnosti $p=0,05$ o 27-52% (Hazard ratio= 0,596).

AVLT 5.pokus (AVLT5)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Dolní	Horní
Pohlaví	-,901	,332	7,350	1	,007	,406	,212	,779
Věk	,030	,016	3,255	1	,071	1,030	,997	1,064
Počet let vzdělání	-,021	,049	,176	1	,675	,980	,889	1,079
AVLT5	-,240	,050	23,097	1	< 0,001	,787	,714	,868

Tabulka 13: Výsledky Coxovy regrese u AVLT5

S každým bodem v pátém pokusu AVLT se snižuje riziko konverze do demence na hladině významnosti $p=0,05$ o 13-29% (Hazard ratio= 0,787).

AVLT 1.-5. Pokus (AVLT1_5)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Dolní	Horní
Pohlaví	-,890	,322	7,667	1	,006	,411	,219	,771
Věk	,022	,016	1,795	1	,180	1,022	,990	1,055
Počet let vzdělání	-,003	,050	,004	1	,947	,997	,903	1,100
AVLT1_5	-,077	,014	30,515	1	< 0,001	,926	,901	,951

Tabulka 14: Výsledky Coxovy regrese u AVLT1_5

Z výsledků Coxovy regrese plyne, že každý bod navíc v celkovém počtu 1.-5. pokusu AVLT, snižuje riziko demence na hladině významnosti $p=0,05$ o 5-10% (Hazard ratio= 0,926).

AVLT 1.-6. Pokus (AVLT1_6)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Dolní	Horní
Pohlaví	-,894	,322	7,690	1	,006	,409	,218	,769
Věk	,022	,016	1,856	1	,173	1,022	,990	1,055
Počet let vzdělání	,000	,050	< 0,001	1	,992	1,000	,907	1,104
AVLT1_6	-,062	,012	28,668	1	< 0,001	,940	,919	,961

Tabulka 15: Výsledky Coxovy regrese u AVLT1_6

Každý bod navíc v součtu bodů z 1. -6. pokusu AVLT, snižuje riziko demence s 95% pravděpodobností o 4-8% (Hazard ratio= 0,940).

AVLT po 30 minutách (AVLT 30)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Dolní	Horní
Pohlaví	-1,025	,339	9,158	1	,002	,359	,185	,697
Věk	,027	,016	2,908	1	,088	1,027	,996	1,060
Počet let vzdělání	-,004	,050	,006	1	,940	,996	,903	1,099
AVLT30	-,234	,045	26,606	1	< 0,001	,791	,724	,865

Tabulka 16: Výsledky Coxovy regrese u AVLT30

Z výsledků Coxovy regrese můžeme usuzovat, že každý bod navíc v pokusu po 30. minutách snižuje riziko demence na hladině významnosti $p=0,05$ o 14-28% (Hazard ratio= 0,791).

ECR spontánní vybavení (ECR_spont)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Dolní	Horní
Pohlaví	-,515	,314	2,689	1	,101	,598	,323	1,106
Věk	,038	,016	5,634	1	,018	1,038	1,007	1,071
Počet let vzdělání	-,019	,051	,140	1	,708	,981	,889	1,083
ECR_spont	-,241	,053	20,774	1	< 0,001	,786	,708	,872

Tabulka 17: Výsledky Coxovy regrese u ECR spontánní vybavení

Z výsledků Coxovy regrese můžeme usuzovat, že každý bod navíc v ECR_spont. snižuje riziko demence na hladině významnosti $p=0,05$ o 13-29% (Hazard ratio= 0,786).

ECR celkové vybavení (ECR_celkem)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Dolní	Horní
Pohlaví	-,358	,313	1,307	1	,253	,699	,379	1,291
Věk	,047	,017	7,104	1	,008	1,048	1,012	1,084
Počet let vzdělání	-,069	,050	1,904	1	,168	,934	,847	1,029
ECR_celkem	-,145	,038	14,399	1	< 0,001	,865	,803	,933

Tabulka 18: Výsledky Coxovy regrese u ECR celkové vybavení

Tabulka pro ECR_celkem s kontrolou kovariátů ukazuje, že každý bod navíc v testu ECR v celkovém skóre, snižuje riziko demence o 7-20% (Hazard ratio= 0.865) s 95% pravděpodobností.

	-2 Log Likelihood	Change From Previous Step		
		Chí-kvadrát	df	Sig.
ECR_Celkem	357,93	21,77	1	< 0,001
ECR_Spont	345,688	24,012	1	< 0,001
AVLT5	337,654	24,359	1	< 0,001
AVLT1	336,801	25,212	1	< 0,001
AVLT30	328,492	32,389	1	< 0,001
AVLT1-6	329,268	32,745	1	< 0,001
AVLT1-5	328,61	33,403	1	< 0,001

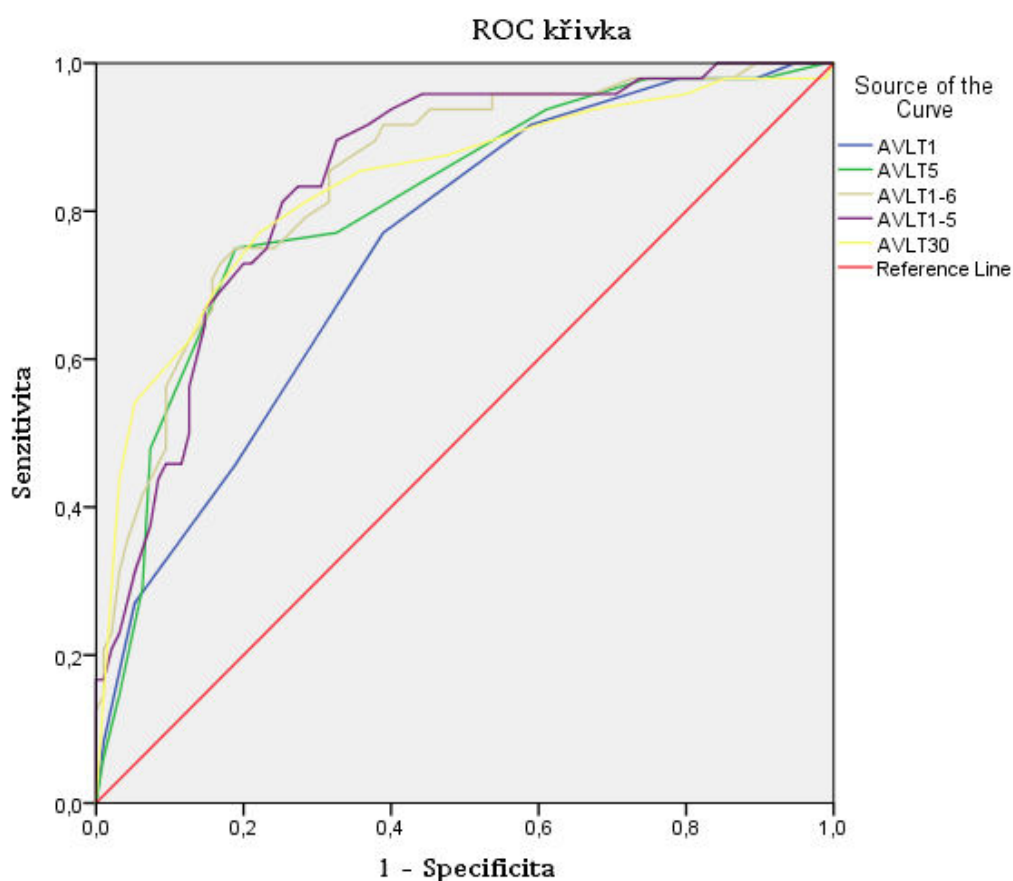
Tabulka 19: Hodnoty Chí-kvadrát statistiky

Souhrnná tabulka vyjadřuje změny hodnoty chí-kvadrát statistiky, které byly u všech dimenzí testu signifikantní na hladině významnosti 0,05. Statistická hodnota chí-kvadrát určuje, který model pasuje lépe na získaná data. Porovnává tak predikční schopnost jednotlivých modelů zahrnujících různé testy a jejich skóry. Výsledky

svědčí o významnosti obou testů v predikci konverze do demence na základě iniciálního vyšetření.

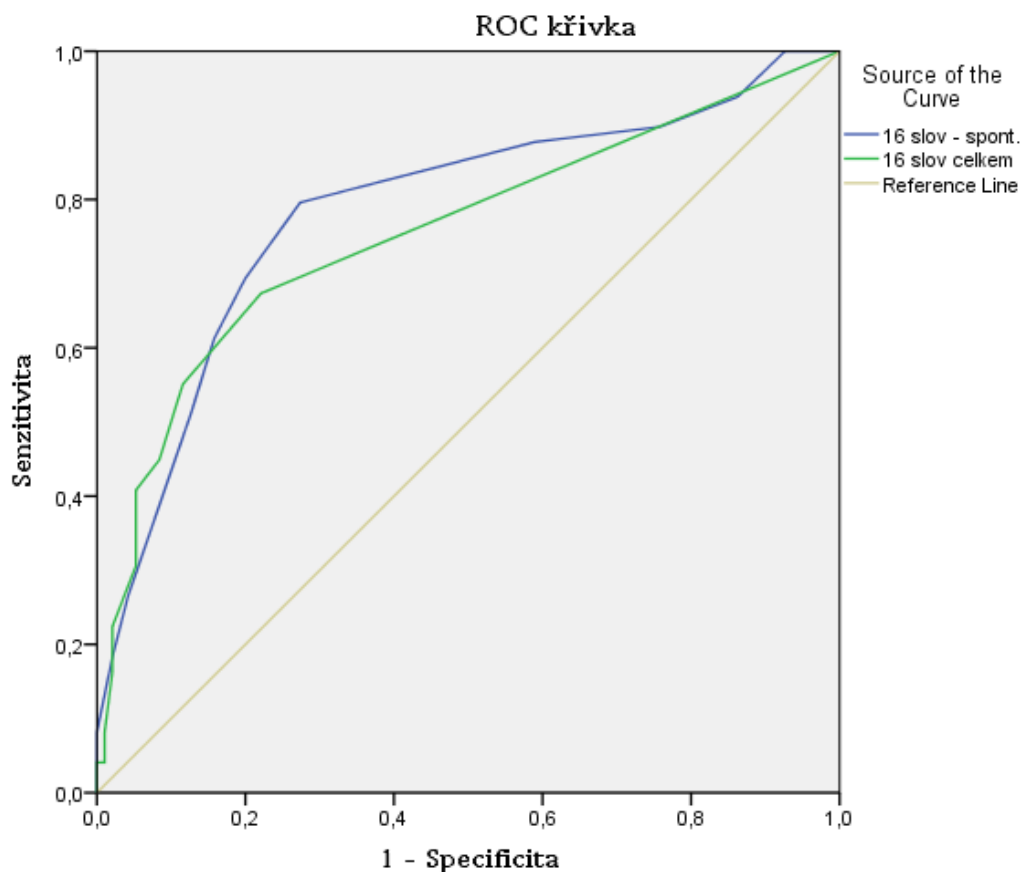
Vyplývá, že lepším modelem v predikci konverze do demence je v celkovém měřítku test AVLT před testem ECR. V rámci různých skóre v testu AVLT se jeví nejlépe AVLT1.-5. pokus (součet skóre z prvního až pátého pokusu) a dále AVLT 1.-6. pokus (součet prvního až šestého pokusu) a AVLT po 30 minutách. V rámci testu ECR má lepší predikční hodnotu spontánní vybavení slov.

Výsledky z ROC (Receiver Operating Characteristic) analýzy popisují následující grafy.



Graf 1: ROC křivka rozlišovacích schopností jednotlivých skóre AVLT testu mezi skupinami konvertorů a nekonvertorů

V grafu je vyznačena referenční linie, která vyznačuje 50% hodnoty senzitivity a specifity a určuje tedy náhodu.



Graf 2: ROC křivky rozlišovacích schopností jednotlivých skóřů ECR testu mezi skupinami konvertorů a nekonvertorů

Skór testu	AUC	p	95 % CI	Cut-off	Specificita	Senzitivita
AVLT1	0,747	< 0,001	[0,65; 0,83]	3	81%	46%
AVLT5	0,811	< 0,001	[0,74; 0,89]	8	81%	75%
AVLT1_6	0,846	< 0,001	[0,78; 0,91]	37	83%	73%
AVLT1_5	0,845	< 0,001	[0,78; 0,91]	31	85%	67%
AVLT30	0,835	< 0,001	[0,76; 0,91]	2	87%	63%
ECR_spont	0,786	< 0,001	[0,70; 0,87]	5	80%	70%
ECR_celkem	0,756	< 0,001	[0,67; 0,85]	15	78%	67%

Tabulka 20 : Velikosti AUC, hodnoty cut-off skóřů, senzitivity a specifity pro jednotlivé skóřy testu

Všechny skóry z testu AVLT i ECR prokázaly na hladině významnosti 0,05 schopnost rozlišovat mezi skupinami konvertorů a těch, kteří nekonvertovali, náhodě se nejvíce přiblížil první pokus testu AVLT.

V tabulce 16 jsou uvedeny výsledky ROC analýzy rozlišovacích schopností jednotlivých skórů AVLT mezi skupinami těch, kteří konvertovali do demence a těmi, kteří nekonvertovali. Statisticky signifikantní ROC křivka nám potvrzuje přesnost testu AVLT. Nejlepší rozlišovací schopnost má skór AVLT1-6, jehož plocha pod křivkou dosahuje velikosti 84,6% (spodní hranice 95% intervalu spolehlivosti 78% a horní 91,3%).

Vyplývá, že existuje 84,6% pravděpodobnost, že pacienti, kteří v budoucnu konvertují, vybaví celkem v 1. -6. pokusu méně slov, než ti, kteří ne onemocní.

Dalším skórem v AVLT se schopností odlišit zmiňované dvě skupiny je součet bodů dosažených v 1. -5. pokusu. Pozitivní hodnotou je v této analýze skupina konvertorů. Senzitivita a specifická pro skór AVLT 1. -5. pokus jsou relativně vysoké a při cut-off skóru značí relativně nízkou míru falešně negativních predikcí (33%, tzn. relativní četnost pacientů konvertujících do demence označených jako nekonvertoři) i falešně pozitivních predikcí (15% tzn. relativní četnost pacientů nekonvertorů označených jako konvertoři). Dále byla velká plocha pod křivkou u skóru oddáleného vybavení v testu AVLT30. Test ECR nedosahoval ve velikosti plochy pod křivkou takové velikosti jako test AVLT.

Na základě výsledků analýz proto zamítáme výzkumnou hypotézu o testu ECR konstruovanému speciálně k zachytu hipokampální dysfunkce, která tvrdí, že bude lépe predikovat rozvoj demence než test AVLT bez paradigmatu kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky. Druhou výzkumnou hypotézu přijímáme. Potvrdili jsme, že dle výsledků testů ECR a AVLT je statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů, kteří konvertovali v průměru ve 2 letech do demence a pacientů, kteří zůstali bez demence. Nedementní pacienti se stížností na poruchu

paměti, kteří konvertovali do demence, měli nižší skóry v testech ve srovnání s pacienty, kteří nekonvertovali.

Nejkvalitnější testy dle zjišťovaných statistických údajů jsou AVL 1.-6. pokus, kde pro cut-off skóre 37 činí specifická 83% a senzitivita 73%. Dále u AVL 1.-5. pokus s cut-off skórem 31 dosahuje specifická 85% a senzitivita 67%.

11 Diskuse

Diskuze zahrnuje zjištěné výsledky, porovnání se studii zabývajícími se podobným tématem, dále obsahuje zjištěné limity studie a nastínění možného pokračování výzkumu.

Hlavním cílem výzkumu bylo zjistit, zda test ECR, zaměřený specificky na odhalení hipokampálního profilu postižení paměti, predikuje konverzi do demence lépe než test AVLT. Také jsme u obou testů stanovili cut-off skóry pro jednotlivé části testu k určení jedinců s vysokým rizikem konverze do demence.

Jedním z prvních znaků počínající demence jsou potíže s pamětí, které jsou detekovatelné skrze neuropsychologické testování v době, kdy nejsou naplněna klinická kritéria pro AD (Moss et al., 1986; Welsh et al., 1992).

V našem výzkumu jsme se zaměřili na pacienty se stížnostmi na paměť či s mírnou kognitivní poruchou, bez diagnózy demence. Mnoho studií zahrnuje do výzkumu pouze pacienty s různými subtypy MCI. U pacientů s amnestickou MCI je větší riziko konverze do AD, zatímco pacienti s neamnestickou MCI spíše konvertují do jiných typů demencí. Amnestická MCI vícedoménová je rizikovější v konverzi více než jednodoménová aMCI (Fischer et al., 2007; Petersen, 2004; Tabert et al., 2006).

Často se zmiňuje užitečnost paměťových testů a jejich schopnost rozlišit pacienty v prodromálním stadiu demence od těch, u kterých se mnestické problémy dále během několika následných let v demenci nerozvinou (Albert et al., 2001).

Mnestické testy vykazují větší úspěšnost v určení rizikových pacientů než testy měřící samostatně jiné kognitivní domény. K přesnější predikci je vhodné testy kombinova. Studie uvádějí důležitost kombinace s vyšetřením exekutivních funkcí, což se dohromady jeví jako nejčasnější prediktor demence. Konkrétně set-shifting, tvorba sekvencí, sebekontroly, jejichž zhoršení může poukazovat na probíhající mírnou formu AD (Lafleche & Albert, 1995).

Zájem neuropsychologie o paměť se odráží ve velkém počtu testů, které se paměť snaží popsat, zachytit. Nejznámějšími testy jsou AVLТ (Rey, 1964) a ECR (Bushke, 1973). Oba testy poukazují na hipokampální postižení paměti. Pro predikci se zdají být nejvhodnější paměťové testy, které jsou zaměřené na uchování informace po oddálení. Snížené oddálené vybavení je jedním z hlavních determinantů počínající AD (Petersen et al., 1994; Tuokko et al., 1991). Oddálené vybavení nejlépe poukazuje na prognózu demence a to 2-10 let před manifestací demence (Tierney, 2006). Naše výsledky poukazují na významnost obou testů zahrnující oddálené vybavení v predikci konverze do demence.

Původní RAVLT modifikovaný na AVLТ je jedním z diagnostických nástrojů k posouzení verbální paměti. Skóry jsou závislé, oproti testu ECR, na věku i vzdělání. AVLТ je vhodným testem ke screeningovému měření pravděpodobné demence Alzheimerova typu (Schoenberg et al., 2006).

Tierney ve své studii tvrdí, že pro predikci konverze do demence je nejvhodnějším testem oddálené vybavení v RAVLT společně se subtestem Mental Control z Wechslerovy paměťové škály. Oba testy byly v této studii administrovány dva roky před samotnou progresí do AD (Tierney et al., 1996).

My jsme posuzovali pouze test AVLТ bez kombinace se subtestem z Wechslerovy paměťové škály. Nicméně v testu AVLТ se oddálené vybavení po 30 minutách ukázal jako signifikantní pro predikci a patřil mezi 3 nejvýraznější prediktory v rámci různých skóre AVLТ. Mezi zmíněné 3 důležité prediktory se řadí i celkové skóre 1. -5. pokusu a 1. -6. pokusu. Naše výsledky jsou v souladu s výsledky od Albert, která označila za důležitou determinantu konzistenci učení (AVLT celkový skóre) určující ty, kteří v následných letech konvertují do AD (Albert et al., 2001). Naopak skóre z 1. pokusu v AVLТ, které reprezentuje hlavně pracovní paměť nesouvisející s funkcí hipokampu, nebylo pro predikci signifikantní.

V testu Enhanced Cued Recall je ukládání kontrolováno pomocí sémantických vodítek ve formě kategorické nápovědy pro jednotlivé vybavované položky. Naproti tomu je v AVLТ proces ukládání zesílen opakovanými prezentacemi stejného stimulu.

Díky kontrolovanému ukládání a vybavení s vodítky se zdá být test ECR jednodušší a méně schopný správně predikovat onemocnění. Dle našich výsledků není prokazatelně lepším modelem v predikci konverze do demence než test AVLT.

Test ECR rozezná ztrátu paměťových schopností u pacientů s projevy benigního stárnutí a u pacientů s rozvíjející se demencí. Rozlišuje s vysokou senzitivitou a specificitou pacienty s časnou fází demence a zdravými kontrolami. Pomáhá v identifikaci demence ještě před jejím klinickým stadiem (Boeve et al., 2003; Grober a Buschke, 1987).

Skóry celkového a spontánního vybavení prokazují vysokou schopnost rozlišovat demenci při Alzheimerově nemoci od jiných demencí a též rozlišovat pacienty s AD od pacientů s MCI (Saka, Mihci, Topcuoglu, & Balkan, 2006).

Při odlišení pacientů s demencí při Alzheimerově nemoci a zdravých osob byla senzitivita vyšší u celkového vybavení a specificita zase u spontánního vybavení (Saka et al., 2006). Dle našich výsledků vychází celkově lepší senzitivita a zároveň i specificita u spontánního vybavení.

Snížený skór spontánního vybavení v testu ECR má dle výzkumu od Grober velkou predikční hodnotu rozvoje demence v horizontu 5let (Grober et al., 2000). Spontánní vybavení ECR se ukázalo i u nás dle plochy pod ROC lepším ukazatelem kvality prediktoru než celkové vybavení.

Paměťové testy, které poskytují kontrolované ukládání a vybavení s vodítky nejsou nutně lepšími prediktory demence než testy s volným vybavením (Gainotti, Quaranta, Vita, & Marra, 2014). Naopak Dubois navrhuje, že testy, které obsahují kontrolované ukládání a vybavení s vodítky jsou efektivnější než tradiční testy s volným vybavením v predikci konverze jedinců s MCI do AD (Dubois et al., 2007). Náš výzkum podporuje první tvrzení a přiklání se k predikci konverze do demence využívat test AVLT, spíše než ECR.

11.1 Limity

Celá tato práce vychází z cenzorovaných dat. Pro tyto data jsme použili specializované statistické metody, abychom mohli do analýzy zahrnout data, u kterých není zcela jasné, jak dlouho před prvním vyšetřením se projeví první příznaky či u pacientů se ještě symptomy nerozvinuly. Přestože existují specifické metody pro tento typ dat, přesnější výsledky by přinesly metody, které by pracovaly s kompletními daty.

Vliv na výsledky může mít relativně malý výzkumný soubor. Způsob získání pacientů probíhal ve spolupráci s FN Motol v poradně pro poruchy kognitivních funkcí, kde je specifický výběr lidí s paměťovými problémy a nereprezentuje tak náhodný vzorek z populace. Všichni byli vyšetřeni shodnou testovou baterií. Data však s ohledem na požadovaná kritéria a časovou náročnost nebyla sesbírána jedním administrátorem, což může výsledky lehce zkreslovat. Všichni administrátoři byli zaučeni stejnými lektory a pracují pod pravidelnou supervizí.

Neuropsychologické vyšetření klade nároky na soustředění a čas pacienta i vyšetřujícího. Testování trvalo přibližně 2,5 hodiny, což je náročné na udržení pozornosti. V souvislosti s tím je důležitá i míra spolupráce. Ke každému pacientovi jsem se snažila přistupovat individuálně a zároveň dodržovat standardní pravidla administrace.

Úvodním rozhovorem jsem se pokoušela navodit vhodnou atmosféru pro samotné vyšetření, během něhož jsem pečlivě vysvětlovala zadání jednotlivých testů, doptávala se, zda všemu rozumějí, nechávala dostatek prostoru pro případné dotazy. Pacienty jsem podporovala a v průběhu nehodnotila. U některých pacientů však byla zjevná nervozita, stres a občas i únava.

Zkreslení výsledků může být způsobeno diagnostickým zařazením pacientů do různých původních skupin, nerozlišování v rámci analýzy subtypy MCI a SMC, a následnou chybou na straně diagnostiky typu demence. U mnoha jedinců splňující kritéria MCI nemusí potíže s pamětí souviset s AD, ale může se jednat o výsledek

různých faktorů obsahující mimo jiné deprese a cerebro-vaskulární onemocnění aj. (Carlesimo, Perri, & Caltagirone, 2011). Je proto důležité správně definovat vstupní kritéria. Konečnou diagnostiku vykonávali dva neurologové, kteří nezávisle na sobě určovali konečnou diagnózu. Vzhledem k faktu, že k určení správného závěru o onemocnění pacienta je nutná biopsie či pitevní protokol, což u nikoho nebylo provedeno, nejsou určené diagnózy stoprocentní. V literatuře se píše o etiologické diagnóze demence, která je zatížena chybou až 25% (Růžička et al., 2003). Kvůli malému množství jedinců ve vzorku jsme rozlišovali pouze skupinu, která konvertovala do demence a druhou, která nekonvertovala. Do výzkumu proto nebyly zahrnuty rozdíly, které jsou specifické pro jednotlivé typy demencí.

11.2 Návrhy pro další výzkum a aplikaci poznatků

Další výzkum v této oblasti by mohl zahrnout větší vzorek a bylo by tak možné odlišit jednotlivé počáteční stadia a také různé etiologie demencí. Analýzy by mohly být provedeny pro každý typ demence zvlášť a mohlo by se zjistit, zda jsou mezi nimi rozdíly v dosažených skórech. Také by se mohlo zahrnout do analýz více kognitivních domén a jejich různé kombinace.

Z našeho výzkumu vzešlo doporučení k pravidelným kontrolám, minimálně po dobu tří let, rizikových pacientů, kteří mohou progredovat do demence. Cílem je určit nejranější bod, kdy neuropsychologické testy mohou určit pacienta inklinujícího k AD a mít tak možnost včas preventivně zasáhnout.

Závěr

Určení pacientů, u kterých se velkou pravděpodobností rozvine během několika let demence, je v dnešní době velmi důležité kvůli včasné diagnostice a ovlivnění průběhu onemocnění adekvátní léčbou.

Cílem studie bylo určit, který z testů deklarativní paměti lépe predikuje konverzi do demence, primárně nejčastější demenci při Alzheimerově chorobě (AD). Porovnávali jsme dva často používané paměťové testy s různými paradigmaty z hlediska schopnosti předikovat rozvoj demence. Test ECR používá metodu kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky, naproti tomu test AVLT toto paradigma nezahrnuje.

Pro možnost odlišení pacientů se zvýšeným rizikem budoucího poklesu kognitivních funkcí a vzniku demence jsou význačné koncepty mírné kognitivní poruchy (MCI) a subjektivního paměťového deficitu. Alespoň jeden z nich byl přítomen jako iniciální stav pacientů.

Statistická analýza byla provedena na datech získaných od 146 pacientů z Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Pomocí Coxovy regrese a ROC analýzy jsme se pokusili zhodnotit schopnosti jednotlivých paměťových testů predikovat konverzi do demence. Zároveň jsme v testech AVLT a ECR hledali optimální diagnostický cut-off skóre pro určení vhodné hranice k určení jedinců s vysokým rizikem konverze a zvýšení specificity těchto prediktorů.

Celkové výsledky podporují užitečnost testu AVLT v predikci přechodu do demence před známějším ECR, který se díky svému paradigmatu zdá být pro pacienty jednodušší. Pro zpřesnění odhadu rizika budoucího rozvoje demence je však výhodné kombinovat diagnostických metody měřící různé kognitivní domény.

Literatura

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (Text Revision)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka (2006). *Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize*. Praha: Psychiatrické centrum.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., & Feldman, H. 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.

Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(5), 631-639.

Alladi, S., Arnold, R., Mitchell, J., Nestor, J. P., & Hodges, J. R. (2006). Mild Cognitive Impairment: Applicability of research criteria in a memory clinic and characterization of cognitive profile. *Psychological Medicine*, 36, 507 - 515.

Baddeley, A. (1996). The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13468-13472.

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423.

Blackford, R. C., & La Rue, A. (1989). Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: Proposed improvements from the field. *Developmental Neuropsychology*, 5, 295-306.

- Boeve, B., McCormick, J., Smith, G., Ferman, T., Rummans, T., & Carpenter, T. (2003). Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*, *60*(3), 477–480.
- Brandt, J., & Manning, K. J. (2009). Patterns of word-list generation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, *23*, 870-879.
- Breitner, J. C. S. (2014). Mild cognitive impairment and progression to dementia: New findings. *Neurology*, *82*(4), 34–35.
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, *48*(4), 989–997.
- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S. G., & Angermeyer, M. C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *182*, 449–454.
- Carlesimo, G. A., Perri, R., & Caltagirone, C. (2011). Category Cued Recall Following Controlled Encoding as a Neuropsychological Tool in the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Review of the Evidence. *Neuropsychology Review*, *21*(1), 54–65.
- Delis, D. C. (1989). Neuropsychological assessment of learning and memory. In F. Boller & J. Grafman (Eds.) *Handbook of Neuropsychology*, *3*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 3–33.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E. & Ober, B. A. (2000). *CVLT-II. California Verbal Learning Test. Second Edition. Adult Version. Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation. A Harcourt Assessment Company.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet Neurology*, *3*(4), 246-248.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS– ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, *6*(8), 734–746.

- Fanfrdlová, E. (2006). Kognitivní deficit u Alzheimerovy demence. In M. Preiss & H. Příkrylová Kučerová (Eds.), *Neuropsychologie v neurologii* (123-155). Praha: Grada Publishing.
- Farias, S. T., Mungas, D., & Jagust, W. (2005). Degree of discrepancy between self and other-reported everyday functioning by cognitive status: dementia, mild cognitive impairment, and healthy elders. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(9), 827–834.
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., et al. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, *68*(4), 288-291.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198.
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M. G., & Marra, C. (2014). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *38*(3), 481–495.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R., Ritchie, K., Broich, K., et al. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367*(9518), 1262-1270.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, *3*(1), 13–36.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, *38*, 900–903.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, *54*(4), 827–832.
- Groth-Marnat, G. (2000). *Neuropsychological assessment in clinical practice: a guide to test interpretation and integration*. New York: Wiley.
- Hendl, J. (2012). *Přehled statistických metod: analýza a metaanalýza dat*. Praha: Portál.

Hort, J., Rusina, R., et al. (2007). *Paměť a její poruchy. Paměť z hlediska neurovědního a klinického*. Praha: Maxdorf.

Hort, J., Vyhnálek, M., & Bojar, M. (2005). Časná stadia demence - možnosti diagnostiky a léčby. *Neurologie pro praxi*, 6(6).

Hughes, C. P., Berg, I., Danzinger, W. I., Cohen, L. A., & Martin R. I. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 140, 566-572.

Iverson, G. L., Brooks, B. L. & Holdnack, J. A. (2012). Evidence-based neuropsychological assessment following work-related injury. In S. S. Bush & G. L. Iverson (Eds.), *Neuropsychological assessment of work-related injuries* (360–400). New York: The Guilford Press.

Ivnik R. J., Malec J. F., Tangalos E. G., Peterson R. C., Kokmen E., & Kurland L. T. (1990). The Auditory-Verbal Learning Test (AVLT): Norms for ages 55 and older. *Psychological Assessment. Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 304–312.

Jiráček, R. (2009). Přehled demencí. In R. Jiráček & I. Holmerová, *Demence a jiné poruchy paměti. Komunikace a každodenní péče* (19-20). Praha: Grada Publishing.

Jiráček, R., & Koukolík, F. (1999). *Diagnostika a léčení syndromu demence*. Praha: Grada Publishing.

Kandiah, N., Narasimhalu, K., Lee, J., & Chen, C. (2009). Differences exist in the cognitive profile of mild Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(5), 399-403.

Kopelman, M. D. (2002). Disorders of memory. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(10).

Kral V. A. (1962) Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc*, 86, 257–60.

Lafleche, G., & Albert, M. S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9(3), 313–320.

- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working party of the international psychogeriatric association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics*, 6(1), 63–68.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., & Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders: Official Journal Of The Movement Disorder Society*, 26(10), 1814–1824.
- Loewenstein, D. A., Greig, M. T., Schinka, J. A., Barker, W., Shen, Q., Potter, E., & Duara, R. (2012). An investigation of PreMCI: Subtypes and longitudinal outcomes. *Alzheimer's & Dementia*, 8(3), 172–179.
- Marubini, E., & Valsecchi, M. (1995). *Analysing survival data from clinical trials and observational studies*. New York: J. Wiley.
- Mattsson N., Zetterberg H., Hansson O., et al. (2009). CSF biomarkers and incident Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*; 302(4), 385–393.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., J. Kawash, C. H., et al. (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, 263–269.
- Mioshi, E., Kipps, C. M., Dawson, K., Mitchell, J., Graham, A., & Hodges, J. R. (2007). Activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 68(24), 2077–2084.
- Mitchell, J., Arnold, R., Dawson, K., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2009). Outcome in subgroups of mild cognitive impairment (MCI) is highly predictable using a simple algorithm. *Journal of Neurology*, 256(9), 1500–1509.
- Moss, M. B., Albert, M. S., Butters, N., & Payne, M. (1986). Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, huntington's disease, and alcoholic korsakoff's syndrome. *Archives of Neurology*, 43(3), 239–246.

- Moxon, D. (2000). *Memory*. Bath: Heinemann.
- Neary, D. (1995). Neuropsychological aspects of frontotemporal degeneration. In J. Grafman, K. Holyoak, & F. Boller (Eds.), *Structure and function of the human prefrontal cortex*. New York: Academy of Sciences.
- Nikolai, T., Bezdíček, O., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2012). Mírná kognitivní porucha: diagnostická jednotka nebo stadium předcházející demenci? *Československá psychologie*, 4, 374 – 390.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Literáková, E., Marková, H., & Hort, J. (2013a). Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci. *Neurologie pro praxi* (6), 297-301.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Štěpánková, H., & Horáková, K. (2013b). *Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby*. Praha: PCP.
- Parkin, A. J. (2001). The structure and mechanisms of memory. In B. Rapp, (Ed.), *The handbook of cognitive neuropsychology. What deficits reveal about the human mind*. Philadelphia: Taylor&Francis.
- Pasquier, F. (1999). Early diagnosis of dementia: neuropsychology. *Journal of Neurology*, 246(1), 6–15.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44(5), 867–867.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303–308.
- Petrovický, P. (2008). *Klinická neuroanatomie CNS s aplikovanou neurologií a neurochirurgií*. Praha: Triton.

- Pidrman, V. (2007). *Demence*. Praha: Grada Publishing.
- Pinel, J. P. J. (2009). *Biopsychology*, 7th Edition. Allyn & Bacon: Boston.
- Preiss, M., Bartoš, A., Čermáková, R., Nondek, M., Benešová, M., Rodriguez, M., Raisová, M., Mačudová, G., Bezdíček, O., & Nikolai, T. (2012). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha: klinické vyšetření základních kognitivních funkcí*. Praha: Psychiatrické centrum.
- Preiss, M. & Kučerová, H. a kol. (2006). *Neuropsychologie v psychiatrii*. Praha: Grada Publishing.
- Rampello, L., Cerasa, S., Alvano, A., Butta, V., Raffaele, R., Vecchio, I., & Nicoletti, F. (2004). Dementia with Lewy bodies: a review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 39(1), 1–14.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-39.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., & Ashraf, N. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4(1), 98-108.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses universitaires de France.
- Ross, M. (1997) Validating Memories. In N. L. Stein, P. A. Omstein, B. Tversky, Ch. Brainerd: *Memory for Everyday and Emotional Events*. New Jersey, LEA.
- Rountree, S. D., Waring, S. C., Chan, W. C., Lupo, P. J., Darby, E. J. & Doody, R. S. (2007). Importance of subtle amnesic and nonamnesic deficits in mild cognitive impairment: Prognosis and conversion to dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder*, 24(6), 476-482.
- Růžička, E., et al. (2003). *Diferenciální diagnostika a léčba demencí: příručka pro praxi*. Praha: Galén.

Saka, E., Mihci, E., Topcuoglu, M. A., & Balkan, S. (2006). Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(7), 745–751.

Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., et al. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, *69*, 1859–1867.

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.

Schoenberg, M. R., Dawson, K. A., Duff, K., Patton, D., Scott, J. G., & Adams, R. L. (2006). Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(7), 693–703.

Singer, J., & Willett, J. (2003). *Applied longitudinal data analysis: modeling change and event occurrence*. New York: Oxford University Press.

Smith, G., Machulda, M., & Kantarci, K. (2006). A perspective from the Mayo Clinic. In H. Tuokko & D. Hultsh (Eds.). *Mild Cognitive Impairment* (131-163). New York: Taylor and Francis.

Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B., et al. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *55*(3), 349–355.

Spaan, P. E. J., Raaijmakers, J. G. W., & Jonker, C. (2003). Alzheimer's Disease Versus Normal Ageing: A Review of the Efficiency of Clinical and Experimental Memory Measures. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, *25*(2), 216.

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., & Montine, T. J. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *7*(3), 280-292.

Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Physiol Rev* 99, 195–231.

Sternberg, R. (2002). *Kognitivní psychologie*. Praha: Portál.

Šípoš, I. (1978). Kapitoly zo všeobecnej psychológie : Psychológia pamäti. Dostupné 17. březen 2014, z <http://muj-antikvariat.cz/kniha/kapitoly-zo-vseobecnej-psychologie-sipos-ivan-1978>.

Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., & Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 916–924.

Tierney, M. C. (2006). Prediction of probable Alzheimer's disease: The Sunnybrook Memory Study. In H. Tuokko & D. Hultsh (Eds.), *Mild Cognitive Impairment*. New York, London, Taylor and Francis.

Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., & Fisher, R. H. (1996). The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits. *Archives Of Neurology*, 53(5), 423–427.

Topinková, E. (1999). *Jak správně a včas diagnostikovat demenci. Manuál pro klinickou praxi*. Praha: Pharma, s.r.o.

Topinková, E., Jiráček, R., & Kožený, J. (2002). Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi. Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro praxi*, 3, 316–322.

Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease And Associated Disorders*, 13(1), 38–46.

Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40(4), 385–398.

Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40(4), 385-398.

Tuokko, H., Vernon, R., Weir, J., & Beattie, B. L. (1991). Cued Recall and Early Identification of Dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13(6), 871-879.

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

Ward, A., Arrighi, H. M., Michels, S., & Cedarbaum, J. M. (2012). Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(1), 14-21.

Welsh, K. A., Butters, N., Hughes, J. P., Mohs, R. C., & Heyman A. (1992). Detection and staging of dementia in alzheimer's disease: Use of the neuropsychological measures developed for the consortium to establish a registry for alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 49(5), 448-452.

Wermuth, L., Knudsen, L., & Boldsen, J. (1996). A study of cognitive functions in young Parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand*, 93(1), 21-24.

Zimmerman, M. E., Pan, J. W., Hetherington, H. P., Katz, M. J., Verghese, J., Buschke, H., et al. (2008). Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry, and verbal memory in nondemented older adults. *Neurology*, 70, 1594-1600.

Seznam tabulek

Tabulka 1: Subtypy MCI a jejich možná etiologie

Tabulka 2: Přehled stadií Alzheimerovy nemoci

Tabulka 3: Kognitivní domény měřené v testové baterii FN Motol

Tabulka 4: Demografické proměnné

Tabulka 5: Rozložení souboru dle pohlaví

Tabulka 6: Rozložení souboru dle konverze do demence

Tabulka 7: Popisná statistika souboru dle výsledků testů

Tabulka 8: Doba sledování

Tabulka 9: Podněťová slova testu

Tabulka 10: Mann-Whitney test pro MMSE, GDS a ECR

Tabulka 11: Mann-Whitney test pro AVLT

Tabulka 12: Výsledky Coxovy regrese u AVLT1

Tabulka 13: Výsledky Coxovy regrese u AVLT5

Tabulka 14: Výsledky Coxovy regrese u AVLT1_5

Tabulka 15: Výsledky Coxovy regrese u AVLT1_6

Tabulka 16: Výsledky Coxovy regrese u AVLT30

Tabulka 17: Výsledky Coxovy regrese u ECR spontánní vybavení

Tabulka 18: Výsledky Coxovy regrese u ECR celkové vybavení

Tabulka 19: Hodnoty Chí-kvadrát statistiky

Tabulka 20 : Velikosti AUC, hodnoty cut-off skóřů, senzitivity a specificity pro jednotlivé skóřy testu

Seznam obrázků

Obrázek 1:Baddeleyho model pracovní paměti

Obrázek 2: Hipokamus

Obrázek 3: Kognitivní kontinuum

Obrázek 4: Diagnostický algoritmus MCI

Seznam grafů

Graf 1: ROC křivka rozlišovacích schopností jednotlivých skóre AVLT testu mezi skupinami konvertorů a nekonvertorů

Graf 2: ROC křivky rozlišovacích schopností jednotlivých skóre ECR testu mezi skupinami konvertorů a nekonvertorů

Seznam zkratek

AD	Demence při Alzheimerově nemoci
AN	Alzheimerova nemoc
AVLT	Paměťový test učení
aMCI	Amnestická MCI
CDR	Clinical Dementia Rating
DSM	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch Americké psychiatrické asociace
ECR	Grober-Buschkeho obrázkový test
GDS	Geriatric Depression Scale (geriatrická škála deprese)
HaMCI	Hippocampal memory impairment, amnesic MCI (hipokampální amnestická mírná kognitivní porucha)
MCI	Mild cognitive impairment (mírná kognitivní porucha)
MKN – 10	Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize
MMSE	Mini Mental State Examination
naMCI	Nonamnesic MCI (neamnestická MCI)
NHaMCI	Non-hippocampal memory impairment, amnesic MCI (nehipokampální mnestická mírná kognitivní porucha)
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PN	Parkinsonova nemoc
RAVLT	The Rey Auditory Verbal Learning Test
SD	Směrodatná odchylka
SMC	Subjective memory complains (Subjektivní porucha paměti)
7 MST	Seven Minute Screening Test (7-minutový screeningový test)