

Univerzita Palackého v Olomouci  
Filozofická fakulta  
Katedra Psychologie

**NEUROPSYCHOLOGICKÁ DIFERENCIÁLNÍ  
DIAGNOSTIKA VYBRANÝCH EXTRAPYRAMIDOVÝCH  
ONEMOCNĚNÍ**

NEUROPSYCHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SELECTED  
MOVEMENT DISORDERS



**Magisterská diplomová práce**

Autor: Bc. et Bc. Vendula Tegelová

Vedoucí práce: Mgr. et Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D.

Olomouc  
2021

## **Prohlášení**

Místopřísežně prohlašuji, že jsem magisterskou diplomovou práci na téma: „Neuropsychologická diferenciální diagnostika vybraných extrapyramidových onemocnění“ vypracovala samostatně pod odborným dohledem vedoucího diplomové práce a uvedla jsem všechny použité podklady a literaturu.

V .....dne ..... Podpis .....

*„Možek vás občas vyvede na takové procházky – a když nechcete jít, odvede vás násilím.“*

Stephen King

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala především Mgr. et Mgr. Tomášovi Nikolaiovi, Ph.D., který mi umožnil účastnit se tohoto projektu, za podporu a vstřícnost, cenné rady, věcné připomínky a svůj čas. Dále bych ráda poděkovala Všeobecné fakultní nemocnici v Praze za umožnění odborné stáže k diplomové práci a všem pacientům VFN, kteří byli ochotni spolupracovat na našem výzkumu. Mé poděkování patří též MUDr. Radkinovi Honzákovi, CSc. za umožnění stáže v IKEM, za motivaci a inspiraci na cestě ke klinické psychologii a mé rodině a přátelům za podporu a pochopení. Děkuji také zaměstnavateli Klinice ambulantní psychiatrie a psychoterapie za trpělivost a vstřícnost.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

A – MCI	–	Amnestická forma mírné kognitivní poruchy
AACN	–	American Academy of Clinical Neuropsychology
ACE – R	–	Addenbookský kognitivní test
AD	–	Alzheimerova choroba
BICAMS	–	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
bvFTD	–	Behaviorální varianta frontotemporální demence
CBD	–	Kortikobazální degenerace
CDT	–	Test hodin
DLB	–	Demence s Lewyho tělísky
DRS2	–	Mattisova škála demence
DSM – V	–	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECAS	–	Edinburská kognitivní behaviorální škála
EHC	–	Enhanced Cued Recall Test
EN	–	Extrapyramidová onemocnění
FAB	–	Škála frontálního chování
HRNB	–	The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery
IPN	–	Idiopatická Parkinsonova nemoc
L-DOPA	–	Levodopa
LNBB	–	The Luria-Nebraska Neuropsychological Battery
MATRICES	–	Komplexní posouzení kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií
MCI	–	Mírná kognitivní porucha
MDS-PD	–	The Movement Disorder Society for Parkinson's disease
MDSSICR	–	Movement Disorder Society Scientific Issues Committee Report
MMSE	–	Mini-Mental State Examination
MOANS	–	Mayo's Older Americans Normative Studies
MoCA	–	Montrealský kognitivní test
MSA – C	–	Multisystémová atrofie s převládající cerebelární ataxií
MSA – P	–	Multisystémová atrofie s převládajícím parkinsonským syndromem
MSA	–	Multisystémová atrofie
NINDS-SPSP	–	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy
OPCA	–	Olivopontocerebelární atrofie

PLS	–	Primární laterální skleróza
PN	–	Parkinsonova nemoc
PND	–	Parkinsonova nemoc s demencí
PNFA	–	Progresivní nefluentní afázie
PPA	–	Primární progresivní afázie
PS	–	Parkinsonský syndrom
PSP – P	–	Progresivní supranukleární obrna s parkinsonismem
PSP – PAGF	–	Progresivní supranukleární obrna s akinezií a freezingem chůze
PSP – RS	–	Progresivní supranukleární obrna – Richardsonův syndrom
PSP	–	Progresivní supranukleární obrna
SDS	–	Shy-Drager syndrom
SND	–	Striatonigrální degenerace
SPECT	–	Receptorová jednofotonová emisní tomografie
TDP-43	–	TAR DNA vazebný protein 43
UKPDSBB	–	The United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
VFN	–	Všeobecná fakultní nemocnice

## Obsah

Úvod .....	7
<b>TEORETICKÁ ČÁST.....</b>	<b>9</b>
<b>1 Úvod do extrapyramidových onemocnění .....</b>	<b>10</b>
1.1 Bazální ganglia.....	11
1.1.1 Bazální ganglia a motorika .....	12
1.1.2 Bazální ganglia a psychické funkce.....	13
1.2 Parkinsonský syndrom a jeho diferenciální diagnostika.....	14
1.3 Etiologie parkinsonského syndromu.....	17
1.4 Parkinsonský syndrom plus.....	18
<b>2 Parkinsonova nemoc.....</b>	<b>19</b>
2.1 Stručný popis onemocnění .....	19
2.2 Epidemiologie .....	21
2.3 Klinická diagnostika.....	21
2.4 Kognitivní aspekty Parkinsonovy nemoci .....	23
2.5 Progrese.....	25
<b>3 Progresivní supranukleární obrna .....</b>	<b>26</b>
3.1 Stručný popis onemocnění .....	26
3.2 Epidemiologie .....	28
3.3 Klinická diagnostika.....	28
3.4 Kognitivní aspekty progresivní supranukleární obrny.....	29
3.4.1 Kognitivní deficity u specifických typů PSP .....	30
3.5 Progrese.....	31
<b>4 Multisystémová atrofie .....</b>	<b>32</b>
4.1 Stručný popis onemocnění .....	32
4.2 Epidemiologie .....	34
4.3 Klinická diagnostika.....	34
4.4 Kognitivní aspekty multisystémové atrofie .....	35
4.4.1 Kognitivní deficity u specifických typů MSA .....	36
4.5 Progrese.....	37
<b>5 Neuropsychologické vyšetření v klinické praxi.....</b>	<b>38</b>
5.1 Screeningová diagnostika kognitivních funkcí .....	39
5.1.1 Mini-Mental State Examination.....	40
5.1.2 Montrealský kognitivní test .....	41
5.1.3 Addenbrookský kognitivní test.....	42
5.1.4 Salomonův 7 minutový screeningový test .....	43

5.1.5	Test hodin .....	43
5.1.6	Škála frontálního chování .....	44
5.1.7	Mattisova škála demence .....	45
5.2	Rešerše studií zkoumajících kognitivní profil zejména u Parkinsonovy nemoci, supranukleární obrny a multisystémové atrofie .....	46
<b>EMPIRICKÁ ČÁST .....</b>		<b>49</b>
<b>6</b>	<b>Výzkumný problém, cíle a hypotézy .....</b>	<b>50</b>
6.1	Cíle práce .....	51
6.2	Operacionalizované hypotézy .....	51
<b>7</b>	<b>Metodologický rámec a metody získávání dat .....</b>	<b>53</b>
7.1	Etika výzkumu .....	55
7.2	Charakteristika výzkumného souboru .....	55
<b>8</b>	<b>Metody zpracování a analýza dat .....</b>	<b>57</b>
8.1.1	Celkové skóre DRS2 .....	58
8.1.2	Skóre subškály Pozornost .....	61
8.1.3	Skóre subškály Iniclace/Perseverace .....	62
8.1.4	Skóre subškály Konstrukce .....	64
8.1.5	Skóre subškály Koncepce .....	66
8.1.6	Skóre subškály Paměť .....	67
8.1.7	Shrnutí platnosti operacionalizovaných hypotéz .....	68
8.1.8	Kognitivní profil jednotlivých diagnóz dle DRS2 .....	69
<b>9</b>	<b>Diskuse výsledků .....</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>Limity studie .....</b>	<b>76</b>
<b>11</b>	<b>Přínosy studie a klinické implikace .....</b>	<b>77</b>
<b>12</b>	<b>Závěry .....</b>	<b>79</b>
<b>Souhrn .....</b>		<b>81</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>		<b>84</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>		<b>106</b>
<b>SEZNAM TABULEK .....</b>		<b>106</b>
<b>SEZNAM GRAFŮ .....</b>		<b>106</b>
<b>ABSTRAKT .....</b>		<b>107</b>
<b>SEZNAM PŘÍLOH .....</b>		<b>109</b>

## Úvod

Parkinsonova nemoc, progresivní supranukleární obrna a multisystémová atrofie jsou jen malou částí ze skupiny extrapyramidových poruch, která zahrnuje vážná neurologická onemocnění, při nichž dochází k úbytku nervových buněk. Extrapyramidová onemocnění charakteristická poruchami hybnosti jsou v různé míře doprovázena tzv. nemotorickými příznaky. Jedním z těchto příznaků je rozvíjející se kognitivní deficit (Morgan & Hicker, 2018). Je prokázáno, že kognitivní deficit u Parkinsonovy nemoci, ačkoliv je relativně častý, nebývá charakteristickým znakem onemocnění v časně fázi (Barone et al., 2011). Stejně tak pacienti s multisystémovou atrofií v časně fázi onemocnění obvykle významným kognitivním deficitem netrpí. U progresivní supranukleární obrny se udává, že kognitivní deficit je naopak součástí klinického obrazu již od počátku hybných obtíží (Brown et al., 2010). V klinické praxi však bývá vysoká variabilita úrovně kognitivního deficitu mezi těmito diagnózami. Pro včasnou diagnostiku může přítomnost a podoba kognitivního deficitu významně přispět k diferenciaci diagnóze zmíněných onemocnění, zejména na počátku vzniku příznaků (Brown et al., 2010).

Teoretická část práce se zabývá vzhledem do problematiky extrapyramidového systému a jeho onemocnění a stěžejními strukturami extrapyramidového systému – bazálními gangliemi. Dále základním popisem Parkinsonovy nemoci (PN), progresivní supranukleární obrny (PSP) a multisystémové atrofie (MSA) s důrazem na kognitivní aspekty těchto onemocnění. Následující kapitola je věnována obecnému screeningovému vyšetření kognice včetně Mattisovy škály demence (DRS2), která je využita v empirické části práce. Závěr teoretické části práce je věnován přehledu výzkumů, které se též zabývají diferenciací diagnostikou a popisem kognitivního profilu extrapyramidových onemocněních.

Pro screening kognitivního deficitu u pacientů s poruchami hybnosti je doporučena jako jedna ze základních metod Mattisova škála demence (DRS2) (Dubois et al., 2007; Bezdíček et al., 2015; Koevoets, Schmand & Geurtsen, 2018). Vzhledem k charakteru onemocnění pacientů s poruchami hybnosti je screeningové vyšetření kognice často jedinou klinicky možnou metodou, jak zhodnotit kognitivní výkonnost pacientů validně kvůli značné variabilitě hybného i psychického stavu pacientů v přímé závislosti na medikaci (Meireles & Massano, 2012).



Empirická část práce se soustředí na analýzu výsledků DRS2 mezi jednotlivými diagnózami s přihlédnutím k době vzniku prvních motorických příznaků. Sekundárním cílem je interpretace kognitivních profilů v DRS2 a srovnání jejich trajektorií mezi diagnózami. Předpokládáme, že pacienti s PSP by měli mít nejnižší výsledky v DRS2 oproti MSA a PN při zohlednění délky trvání nemoci. Kognitivní profil PSP vzhledem k většímu zasažení fronto-subkortikálních okruhů a obtíží s okulomotorikou by měl zasahovat rovněž do více subskórů DRS2 oproti ostatním diagnózám. Pacienti s PN a MSA by se neměli lišit v celkovém skóru DRS2, ale u pacientů s PN očekáváme vyšší variabilitu výsledků a rovněž hlubší zasažení paměti na rozdíl od pacientů s MSA vzhledem k typickým odpovědným neuroanatomickým korelátům obou onemocnění.

Výsledek výzkumu může být významným příspěvkem pro klinickou praxi a může podpořit diferenciatně diagnostickou úvahu u pacientů v prvotních fázích těchto klinicky lehce zaměnitelných onemocnění.

## **TEORETICKÁ ČÁST**

## 1 Úvod do extrapyramidových onemocnění

Extrapyramidová onemocnění (EN) či extrapyramidové poruchy hybnosti (anglicky Movement Disorders) lze definovat jako řadu poruch hybnosti způsobených zejména abnormalitami bazálních ganglií a jejich propojením – mozkové podkorové struktury, které se podílejí na centrálním řízení pohybu. Vyznačují se motorickými deficity, ztrátou posturálních reflexů, bradykinezí, třesem, rigiditou nebo různými nedobrovolnými pohyby (O'Toole, 2003).

Kontrola volního pohybu je výsledkem koordinace mozečku, korového a extrapyramidového systému a jejich projekce do předních rohů míšních a jader mozkových nervů (Seidl, 2004). Extrapyramidový systém obsahuje kortikální a subkortikální struktury, účastníci se řízení motoriky, mimo primárního motorického kortexu, pyramidové dráhy a mozečku. Skládá se z bazálních ganglií a s nimi propojených kmenových struktur a kortikálních oblastí (Rektor & Rektorová, 2003).

I po mnoha desetiletích výzkumů platí, že nejlepší informace o funkci extrapyramidového systému jsou získávány studiem jeho poruch u lidí, jeho patologie je tedy známa mnohem lépe než jeho fyziologie. Extrapyramidová onemocnění vznikají při porušení rovnováhy dvou hlavních systémů neuronů, které produkují neurotransmitery v *bazálních gangliích*. Jedná se o systém dopaminergní (dopamin) a systém cholinergní (acetylcholin). Nedostatek dopaminu nebo nadbytek acetylcholinu způsobuje parkinsonismus<sup>1</sup>, nadbytek dopaminu nebo naopak nedostatek acetylcholinu způsobuje zejména mimovolní pohyby (Rektor & Rektorová, 2003).

Onemocnění extrapyramidového systému dělíme tedy do dvou základních skupin podle toho, zda jsou vedoucím příznakem abnormální mimovolní pohyby (dystonie, dyskineze), nebo parkinsonský syndrom. Z transmiterů mimo dopamin a acetylcholin je dále zastoupena GABA (kyselina gama-aminomáselná), glutamát, který zřejmě zajišťuje spojení s kortexem, enkefalin a dynorfin, spojení striata s dalšími podkorovými strukturami. Celkem bylo v extrapyramidovém systému zatím identifikováno nejméně osm neurotransmiterů (Rektor, 2001).

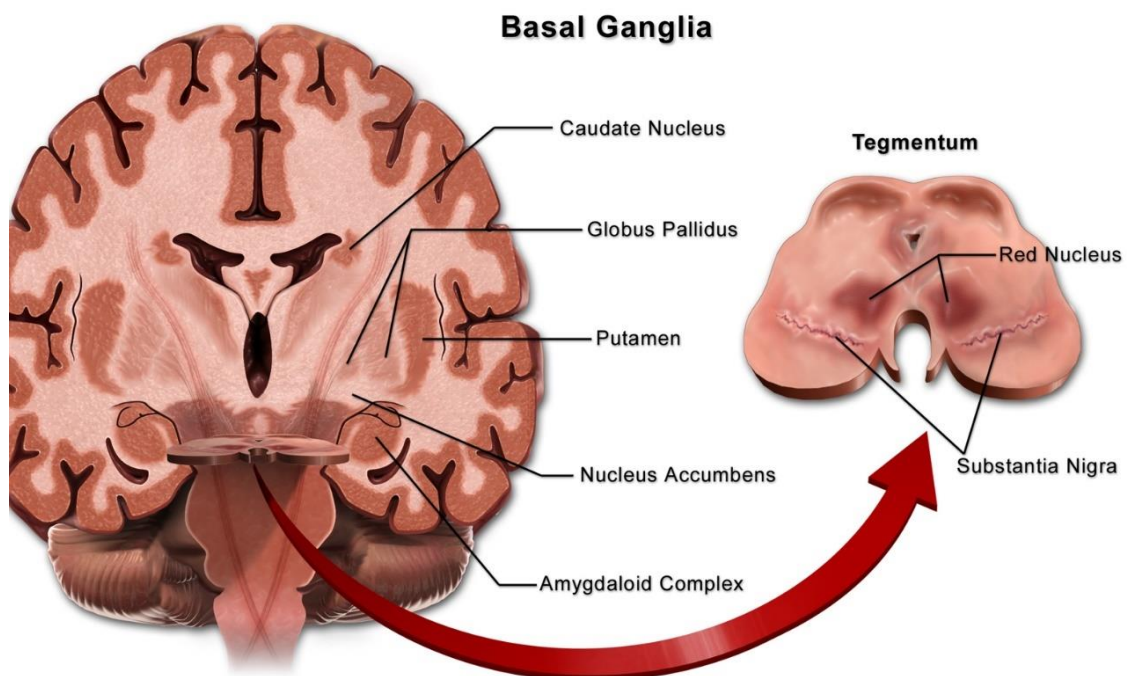
---

<sup>1</sup> Neboli Parkinsonský syndrom

## 1.1 Bazální ganglia

Bazální ganglia (*nuclei basales*) tvořená z několika synapticky propojených neuronů v subkortikální anatomii hrají důležitou roli při kontrole různých charakteristik psychomotorického chování. Bazální ganglia jsou ústřední pro patofyziologii základních pohybových poruch ovládajících různé pohyby těla. Jsou spojovány s výkonnými funkcemi, jako je chování, motorické učení, rozhodování a emoce (Bhatia & Marsden, 1994). Pro fyziologickou funkci je důležitá nejen rovnováha neuromediátorů, ale též jejich funkční rovnováha. Zvýšení nebo snížení koncentrace určitého neuromediátoru a též narušení funkční vyváženosti mezi nimi vyvolá narušení činnosti bazálních ganglií (Albin, Young & Penney, 1989).

Bazální ganglia v užším pojetí tvoří *nucleus caudatus*, *putamen* a *globus pallidus*. *Nucleus caudatus* a *putamen* se souhrnně označují jako *striatum*. Někteří autoři považují za součást *striata* i *nucleus accumbens*. *Nucleus caudatus*, *putamen* a *globus pallidus* se společně pojmenovávají jako *lentikulostriatový systém*. Funkční součástí bazálních ganglií jsou dále *nucleus subthalamicus* a *substantia nigra* středního mozku (Koukolík, 2000). Roth (2020) popisuje jako související struktury i *claustrum* a *amygdalu*.



Obrázek 1: Bazální ganglia a umístění substantia nigra (Blaus, 2014)

Bazální ganglia jsou organizována do několika strukturně a funkčně odlišných obvodů, které spojují mozkovou kůru, bazální ganglia a talamus, přičemž každý obvod je zaměřen na jinou část čelního laloku. Zpracované informace se vždy dostávají také zpět do výchozích oblastí a do všech okruhů vstupují spoje z mnoha oblastí mozku (Alexander & Crutcher, 1990). Hlavní okruh bazálních ganglií můžeme velmi zjednodušeně popsat takto: KŮRA → BAZÁLNÍ GANGLIA → TALAMUS → KŮRA. Talamus přepojuje informace nejen zpět do mozkové kůry, ale také do mozkového kmene a páteřní míchy. Vlastní realizaci pohybu pak řídí motorická kůra prostřednictvím pyramidové dráhy (Orel & Facová, 2009).

Zatímco velmi bohaté propojení kortexu s bazálními gangliemi je v podstatě známé, spoje s kmenovými strukturami a jejich funkční význam nejsou ještě dostatečně prozkoumané. Mnohaleté pokusy přiřadit k jednotlivým strukturám konkrétní informace nevedly k jednoznačným výsledkům, i když je už dlouho známo, že parkinsonská symptomatika úzce souvisí s postižením nigrostriálního systému (Rektor & Rektorová, 2003). *Substantia nigra* jsou považována za primární vstup do obvodů bazálních ganglií a za kritický prvek těchto funkcí. Když jsou tato subkortikální jádra poškozena, například při mrtvici nebo během neurodegenerace, může dojít k mnoha neurologickým stavům, včetně Parkinsonovy nemoci, Huntingtonovy choroby, Tourettova syndromu, schizofrenie, poruchy pozornosti s hyperaktivitou a obsedantně-kompulzivní poruchy (Sonne, Reddy & Beato, 2020).

### **1.1.1 Bazální ganglia a motorika**

Centrální motorický systém se skládá z několika subsystémů (extrapyramidového, mozečkového atd.), ale optimálního řízení motoriky dosahuje tím, že funguje jako jednotný celek (Rektor & Rektorová, 2003). Pohybové poruchy spojené s dysfunkcí bazálních ganglií zahrnují spektrum abnormalit, které sahají od hypokinetických poruch (z nichž je nejznámějším příkladem Parkinsonova nemoc) v jednom extrému k hyperkinetickým poruchám (příkladem je Huntingtonova choroba) ve druhém. Oba extrémy tohoto spektra pohybových poruch lze vysvětlit postulováním specifických poruch v bazálním gangliokortikálním motorickém obvodu (DeLong, 1990).

Volní pohyby a také mimovolní pohyby jsou založeny na prostorových a časových vzorcích svalových kontrakcí, které jsou iniciované a koordinované různými strukturami v centrálním nervovém systému. Vyladění těchto struktur a neuronových sítí, které se podílejí na pohybu, je nezbytné pro vyjádření přiměřeného motorického chování.

Většinu našich pohybů, stejně jako naše složité chování, jsme se naučili v průběhu vývoje a během dospělého života je udržujeme. Ačkoli v tomto procesu celoživotního učení jsou důležité rozsáhlé části mozku, v případě pohybů mají zásadní roli zejména mozková kůra, mozeček a bazální ganglia (Greonewegen, 2003). Přesné podmínky a mechanismy zapojení mozečku a bazálních ganglií do motorické adaptace však zůstávají neznámé (Tudorov et al., 2019).

Bhatia a Marsden (1994) popsali poškození lentikulostriatového systému u 240 nemocných a léze bazálních ganglií a rozdělili je na malé a velké. Malé poškození *nucleus caudatus* může způsobit hemichoreu<sup>2</sup> nebo dystonii<sup>3</sup> různého druhu, malé poškození *putamen* může též způsobit dystonii různého druhu, pohybové stereotypie nebo poruchu chůze, oboustranné poškození *putamen* může být příčinou parkinsonského syndromu a malé poškození *globus pallidus* způsobuje dystonii. Velké poškození *nucleus caudatus* a *nucleus lentiformis* se projevuje poruchou hybnosti přibližně v polovině případů, objevuje se chorea<sup>4</sup> a může ji doprovázet balismus<sup>5</sup>.

### 1.1.2 Bazální ganglia a psychické funkce

Pohybové poruchy s prokazatelnou patologií bazálních ganglií jsou často doprovázeny kognitivními a psychopatologickými poruchami. Vnější vazby bazálních ganglií, a zejména silné vazby na limbické a prefrontální kortikální struktury ukazují, že psychiatrické stavy, které jsou obvykle diskutovány pouze z hlediska chování, ve skutečnosti mají předpokládanou základní biologii zahrnující ventrální *striatum* nebo jeho spojení (Ring & Serra-Mestres, 2002).

Při poškození dorzolaterálního okruhu dochází především k poruchám exekutivních funkcí (inhibice a preference podnětů, řešení a plánování úloh). Při poškození orbitofrontálního okruhu je narušena především osobnost, motivace, zájem, iniciativa, dochází k emoční labilitě, inadekvátní euforii, spastickému smíchu a pláči. Postižení cingulárního okruhu se projevuje zejména nehybností, inkontinencí, dezinhibicí, apatií, abulií, nepřijímáním potravy a ochuzením komunikace s okolím (Hort & Rusina, 2007).

---

<sup>2</sup> Hemichorea jsou mimovolní rychlé pohyby pouze jedné poloviny těla, viz. pozn. 4.

<sup>3</sup> Dystonie je trvalá abnormální kontrakce určitého svalu či skupiny svalů působící mimovolní pohyby nebo abnormální polohu určité části těla, vedoucí k narušení normální motoriky (Vokurka & Hugo, 2015).

<sup>4</sup> Chorea je nervová extrapyramidová porucha spočívající v mimovolných rychlých pohybech postihujících různé části těla. Pohyby jsou náhodné a nepředvídatelné. Porucha má charakter hyperkineticko-hypotonický [řec. choreia, tanec] (Vokurka & Hugo, 2015).

<sup>5</sup> Balismus je porucha extrapyramidového systému doprovázená mimovolními pohyby končetin připomínající házení předmětem [řec. ballo, házet] (Vokurka & Hugo, 2015).

Bazální ganglia, především ventrální část, hrají významnou roli v afektivních a kognitivních funkcích. Moduluji zděděné a životními okolnostmi modifikované vlastnosti jedince, spoluurčují temperament a jedinečné osobnostní rysy. Na úrovni bazálních ganglií, především *nucleus accumbens*, se zřejmě odehrávají procesy dysregulace dopaminu a dopaminových receptorů vedoucí k závislostem (Roth, 2020).

Dřívější studie (Litvan, Mega & Cummings, 1996; Albert & Feldman, 1974) ukázaly, že u pacientů s hyperkinetickými poruchami (např. Huntingtonova choroba nebo Tourettův syndrom) a hypokinetickými poruchami (např. progresivní supranukleární obrna nebo Parkinsonova nemoc) se projevují neuropsychiatrické poruchy, jako je apatie, deprese, agitovanost nebo podrážděnost. Litvanová a kol. (1996) zkoumali behaviorální příznaky 22 pacientů s progresivní supranukleární obrnou (PSP), 50 pacientů s Alzheimerovou chorobou a 40 zdravých jedinců. Pacienti s PSP vykazovali apatii (91 %), dezinhibici (36 %), dysforii (18 %) a úzkost (18 %), ale zřídka (< 9 %) podrážděnost, abnormální motorické chování nebo agitaci. Apatie u PSP byla významně spojena s exekutivní dysfunkcí. Přítomnost vysoké apatie a nízkých skóre agitovanosti a úzkosti správně identifikovala pacienty s PSP v 85 % případů. Dle studie vyhodnocení abnormalit chování u pacientů s neurodegenerativními poruchami může pomoci diagnostice a usnadnit léčbu.

## 1.2 Parkinsonský syndrom a jeho diferenciální diagnostika

Správná diagnóza je důležitá nejen pro poradenství a péči o pacienty, ale také při provádění farmakologických a epidemiologických studií (Rajput, Rozdilsky & Rajput, 1991). Ačkoliv je Parkinsonova nemoc neurodegenerativní onemocnění, které nelze vyléčit, vždy je nutné stanovit správnou diagnózu, a především odlišit sekundární parkinsonské syndromy či jiné entity napodobující Parkinsonovu nemoc (PN) a nasadit správnou léčbu ve správný čas. Neprovedení systematické anamnézy a komplexního neurologického vyšetření se správně indikovanými pomocnými vyšetřeními vede k chybám v diferenciálně diagnostickém a terapeutickém procesu (Bareš, 2011).

Parkinsonský syndrom (též označovaný jako hypokineticko-rigidní syndrom či parkinsonismus) patří mezi syndromy způsobené poruchou bazálních ganglií. Vzhledem k tomu, že příznaky PN mohou být přítomny například i u toxické expozice či encefalitidy, termín parkinsonský syndrom (PS) se často používá k označení společných rysů onemocnění bez odkazu na etiologii (Lezak et al., 2012). Parkinsonismus je tedy spíše klinickou než etiologickou jednotkou, protože je asociován s několika patologickými procesy

postihujícími extrapyramidový systém (Bareš, 2011). PS je charakterizován kombinací těchto příznaků:

- a. Bradykineze – hybné zpomalení; hypokineze – omezení rozsahu pohybu; akineze – porucha zahájení pohybu
- b. Klidový třes
- c. Rigidita – zvýšený svalový tonus
- d. Flekční držení těla
- e. Posturální instabilita
- f. Poruchy chůze – krátký šouravý krok, ztráta synkinezí (souhybů horních končetin), náhlé zarázy při chůzi (freezing), vychýlení těžiště těla dopředu s postupným zkracováním a zrychlováním kroků (festinace).

Pro stanovení diagnózy PS musí být přítomna bradykineze a alespoň jeden z výše uvedených symptomů (b. – f.). K dalším projevům patří maskovitý výraz obličeje (hypomimie), snížená hlasitost řeči (hypofonie) či zmenšení písma (mikrografie) (Fiala & Uhrová, 2020).

Diferenciální diagnostika parkinsonského syndromu je velmi široká a poměrně obtížná. Ulmanová & Růžička (2007) uvádějí, že přibližně 80 % pacientů, kteří mají typicky rozvinutý parkinsonský syndrom, trpí PN. Zbývá ovšem diagnosticky správně odlišit zbývajících 20 % pacientů. Definitivní diagnózu můžeme stanovit ovšem až post mortem, histopatologicky (Kingsburg et al., 2010). V letech 1968 až 1990 provedli Rajput H., Rozdilsky a Rajput A. (1991) zajímavou studii týkající se patologického ověření klinické diagnózy u PS. Získali kompletní data od 59 pacientů, včetně neuropatologie. Počáteční diagnóza stanovená kvalifikovaným neurologem byla ve 43 případech idiopatická PN. Z těchto pacientů mělo 28 (65 %) patologii demence s Lewyho tělisky (DLB). Po průměrném trvání 12 let byla u 41 případů konečnou diagnózou idiopatická PN, což bylo potvrzeno u 31 pacientů (76 %). Progresivní supernukleární obrna, olivopontocerebelární atrofie, Jakob-Creutzfeldtova choroba a většina případů multisystémové atrofie byly během života pacientů diagnostikovány správně (Rajput et al., 1991). Pravděpodobnou Parkinsonovu nemoc s demencí (PND) lze diagnostikovat jen u pacientů s klinickou diagnózou PN. Hlavním a zásadním dělítkem mezi PND a demencí s DLB je časová posloupnost rozvoje jednotlivých hlavních klinických symptomů, zejména parkinsonismu a demence. Platí, že objeví-li se demence před nebo do jednoho roku po rozvoji hybných symptomů parkinsonismu, jedná se o DLB, zatímco nastoupí-li demence později, většinou až v pozdním stadiu progresu PN, hovoříme o PND (Rektorová & Roth, 2010).



Nejdůležitějším diagnostickým cílem je odlišit plně vyléčitelné stavy napodobující PS (např. normotenzní hydrocefalus), od symptomaticky ovlivnitelné PN a velmi obtížně potlačitelných parkinsonských příznaků v rámci např. atypických parkinsonských syndromů či heredodegenerativních onemocnění (Gaenslen & Berg, 2010).

*Tabulka 1: Klinická klasifikace parkinsonského syndromu (Ulmanová & Růžička, 2007; Fiala & Uhrová, 2020)*

<p><b>Primární (idiopatická) Parkinsonova nemoc</b></p>	<p>80 % případů Presynaptická porucha</p>
<p><b>Sekundární (symptomatický) syndrom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Polévkový</li> <li>➤ Toxický</li> <li>➤ Traumatický</li> <li>➤ Postencefalitický</li> <li>➤ Vaskulární</li> <li>➤ U normotenzního hydrocefalu</li> </ul>	<p>10 % případů Pre/postsynaptická porucha</p>
<p><b>Parkinsonský syndrom u degenerativních onemocnění nervového systému</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Multisystémová atrofie</li> <li>➤ Progresivní supranukleární obrna</li> <li>➤ Demence s Lewyho tělísky</li> <li>➤ Alzheimerova nemoc</li> <li>➤ Westphaliova forma Huntingtonovy nemoci</li> <li>➤ Některé spinocerebelární, palidonigrální a kortikobazální degenerace</li> </ul>	<p>10 % případů Pre – a postsynaptická porucha</p>

### 1.3 Etiologie parkinsonského syndromu

PS vzniká na podkladě nedostatku tvorby dopaminu v *substantia nigra*<sup>6</sup> (v důsledku odumírání neuronů, které dopamin syntetizují) při funkčních dopaminergních receptorech ve *striatu* – *presynaptická porucha dopaminergního přenosu*, u které je zachován efekt symptomatické léčby levodopa<sup>7</sup> (L-DOPA) či agonistů dopaminových receptorů (80 %; u PN). Nebo vzniká na podkladě postižení navazujících vnitřních spojů *bazálních ganglií* – *postsynaptická porucha dopaminergního přenosu*, resp. kombinace presynaptického a postsynaptického poškození (20 %; u sekundárních PS a PS u degenerativních onemocnění nervového systému). Proto je dopaminergní odpověď<sup>8</sup> důležitým diferenciativním diagnostickým vodítkem pro odlišení PN od dalších onemocnění vyvolávajících PS (Fiala & Uhrová, 2020). Obecně platí, že jak u neurodegenerativních onemocnění mimo PN, tak u sekundárních PS se jedná o postsynaptický typ postižení, u něhož dopaminergní léčba nebývá účinná (Ulmanová & Růžička, 2007).

Sekundární PS vzniká při získaných postiženích bazálních ganglií mozku různého původu a může být vyvolán řadou příčin (Tabulka 1). Polékový PS vzniká zejména při medikaci antipsychotiky první a druhé generace a dalších preparátů s antidopaminergním účinkem (Fiala & Uhrová, 2020). Toxický PS může být exogenní (metanol, Mn, Co) či endogenní, Wilsonova nemoc (Cu) a Fahrva nemoc (Ca). Dále máme PS traumatický, tedy pouřazový a postencefalitický, způsobený klíšťovou encefalitidou (Ulmanová & Růžička, 2007). Vaskulární PS je jednou z nejčastějších chybných diagnóz v neurologii. Patrně proto, že jak cévní onemocnění mozku, tak parkinsonská symptomatika různého původu se typicky vyskytují ve stejném věku a vzhledem k rozšíření cévního onemocnění mozku je koincidence pravděpodobná. Vztah cévního onemocnění mozku a PS není úplně objasněný, příčinou je i skutečnost, že koncepce vaskulárního PS není stále jednoznačná (Rektor & Rektorová, 2003). Parkinsonský syndrom u normotenzního hydrocefalu je charakterizován triádou porucha chůze – demence – inkontinence. Normotenzní hydrocefalus je porucha tvorby, cirkulace či vstřebávání mozkomíšního moku, jež je obvykle nejasného původu a trvání a vede k projevům poškození periventrikulární mozkové tkáně (Ulmanová & Růžička, 2007).

---

<sup>6</sup> Substantia nigra je dopaminergní jádro středního mozku, které má zásadní roli v modulaci motorického pohybu jako součást obvodů bazálních ganglií. Zásadně se podílejí na motorických deficitech pozorovaných u Parkinsonovy nemoci (Sonne, Reddy & Beato, 2020).

<sup>7</sup> Levodopa je prekurzor dopaminu, doplňuje dopamin v bazálních gangliích.

<sup>8</sup> tj. účinek medikace

## 1.4 Parkinsonský syndrom plus

Termín parkinsonismus označuje skupinu příznaků včetně třesu, poruch chůze, bradykineze a rigidity (Fahn, 1977). Ačkoli idiopatická PN je zdaleka nejčastější příčinou parkinsonismu, parkinsonismus může být také spojován se sekundárními nebo získanými zdroji (např. negativní účinky léků, úrazy hlavy, expozice toxinům) a dalšími neurodegenerativními poruchami (Jankovic, 2008). V 70. letech vytvořil Dr. Stanley Fahn termín Parkinson plus (atypický parkinsonismus) k popisu skupiny neurodegenerativních poruch odlišných od idiopatické PN, které však sdílejí některé z jejích hlavních rysů (Fahn, 1977). Tyto PS byly klasifikovány jako atypické z důvodu přítomnosti klinických příznaků klasické PN i charakteristik netypických pro klasickou PN (např. časné a závažné autonomní poruchy u multisystémové atrofie (MSA), abnormality pohybů očí u progresivní supranukleární obrny (PSP) a časná posturální nestabilita a pády v obou případech). Například narozdíl od PN nejsou u atypických parkinsonských poruch nutně přítomny všechny čtyři charakteristické znaky PN, tedy třes v klidovém stavu, rigidity, akineze a bradykineze a posturální nestabilita (mnemotechnická pomůcka TRAP). Atypické parkinsonské poruchy jsou charakterizovány atrofií více kortikálních a subkortikálních sítí (Potashkin et al., 2012).

Atypické parkinsonské poruchy se často dělí podle typu proteinu, který se abnormálně ukládá v mozku, přičemž místo ukládání koreluje s klinickým rysem. DLB a MSA jsou považovány za synukleinopatie, protože implikovaným proteinem je alfa-synuklein. PSP a kortikobazální degenerace (CBD) jsou považovány za tauopatie, protože implikovaným proteinem je tau (Levin et al., 2016).

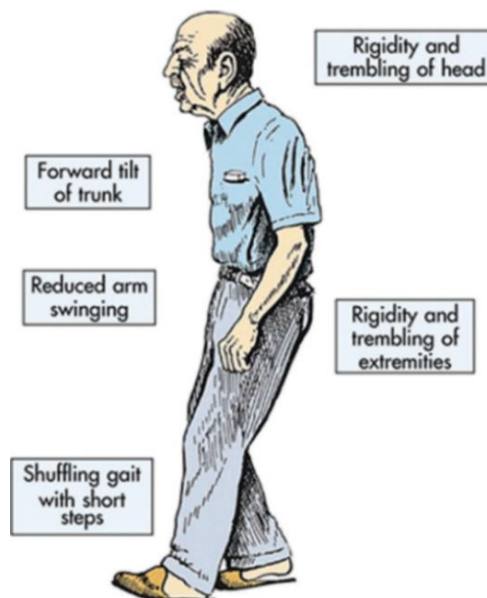
Blíže se v teoretické části práce budeme věnovat především PN a parkinsonským syndromům u neurodegenerativních onemocnění, konkrétně MSA a PSP, které jsou hlavním předmětem výzkumné části práce.

## 2 Parkinsonova nemoc

### 2.1 Stručný popis onemocnění

Na počátku 19. století publikoval James Parkinson svou esej *The Shaking Palsy*, ve které podrobně popsal klinické rysy (třes, ohnuté držení těla) nové nemoci se zákeřným nástupem a progresivním invalidizujícím postupem zvaným *paralysis agitans*. Inspirovalo ho pozorování různých lidí, kterých si všiml v ulicích Londýna, přičemž všichni měli společné výše zmíněné charakteristické fyzické rysy (Parkinson, 1817).

PN je neurodegenerativní neuropsychiatrické onemocnění středního a staršího věku a je po Alzheimerově nemoci druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění (Rektor & Rektorová, 2003). Vede ke ztrátě dopaminergních neuronů především v *substantia nigra*<sup>9</sup> a ke vzniku intracelulárních inkluzí obsahující  $\alpha$ -synuklein<sup>10</sup>, což je podkladem patologické diagnózy. Důsledkem je pokles hladiny dopaminu a dalších neuromediátorů v bazálních gangliích (Balestrino & Schapira, 2019). Typické je postižení exekutivních funkcí, porucha verbální fluence a doprovodné symptomy demence, jako je apatie, deziluze či halucinace, nejčastěji vizuální (Nevrlý & Benetin, 2016).



Obrázek 2: Hlavní rysy Parkinsonovy nemoci (Hawkes, Sethi & Swift, 2019)<sup>11</sup>

<sup>9</sup> Substantia nigra je dopaminergní jádro středního mozku, které má zásadní roli v modulaci motorického pohybu jako součást obvodů bazálních ganglií. Zásadně se podílejí na motorických deficitech pozorovaných u PN (Sonne, Reddy & Beato, 2020).

<sup>10</sup>  $\alpha$ -synuklein je protein, který je v lidském mozku hojně zastoupen. U PN se protein špatně poskládá a vytvoří toxický shluk. Během tohoto procesu je časné shlukování velmi reaktivní a předpokládá se, že způsobuje poškození buněčných komponent (The Cure Parkinson's Trust, 2020).

<sup>11</sup> Volně přeloženo: tuhost a chvění hlavy, naklonění trupu dopředu, zmenšený pohyb paží, tuhost a chvění končetin, šouravá chůze s krátkými kroky.

Přítomny jsou motorické příznaky, z nichž rozhodujícím je zpomalení volných pohybů – bradykineze. Dále se může objevovat zvýšená svalová ztuhlost – rigidita, klidový třes a poruchy stoje nebo chůze. V klinickém obraze se postupně objevuje široké spektrum dalších motorických příznaků (dyskineze), nemotorických příznaků (autonomní poruchy, poruchy spánku) a též psychiatrických příznaků (deprese, psychotické stavy) (Jech & Uhrová, 2020; Jankovic, 2008).

*Tabulka 2: Motorické a non-motorické symptomy Parkinsonovy nemoci (upraveno dle Jankovic, 2007; Jech & Uhrová, 2020)*

Motorické symptomy	Non-motorické symptomy
Tremor, bradykineze, rigidita, posturální instabilita	Mírná kognitivní porucha, demence bradyfrenie (zpomalené myšlení), fenomén mít něco na jazyku (hledání slov)
Hypomie, dystardie, dysfagie, sialorea (zvýšené vylučování slin)	Deprese, apatie, anhedonie, únava, problémy v chování a další psychické problémy
Snížená pohyblivost paží, motavá chůze, otáčení v posteli	Senzorické příznaky: anosmie, ageuzie, parestézie, bolest zad a ramen
Mikrografie, problém s krájením jídla, jedením, hygienou, zpomalení činností každodenního života	Poruchy funkce autonomního nervového systému: ortostatická hypotenze, zácpa, inkontinence moči, sexuální dysfunkce, zvýšené pocení; úbytek hmotnosti
Glabelární reflex, blefarospasmus (nekontrolovatelná křeč očních víček), dystonie, striatální deformita, skolióza, camptocormia (syndrom ohnuté páteře)	Poruchy spánku: porucha chování v REM, syndrom neklidných nohou, zvýšená denní spavost, fragmentace spánku, živé sny

Pravá příčina onemocnění je stále nejasná, a to i přes fakt, že onemocnění jako takové a jeho symptomy jsou popsány již více než 200 let (Obeso et al., 2017). Etiologie nemoci je u většiny pacientů neznámá (Balestrino & Schapira, 2019). Genetické faktory nehrají při

PN hlavní roli. Kdyby ano, míra shody pro PN u monozygotních dvojčat by byla vyšší než u dizygotních, ale není tomu tak. Nicméně u 10 % - 15 % pacientů byly z rodinné anamnézy indentifikovány genetické příčiny, zejména u pacientů s časným nástupem onemocnění (Morgan & Ricke, 2018).

## **2.2 Epidemiologie**

PN postihuje 2 % světové populace nad 65 let věku (Rijk et al., 1997), odhadovaný rozptyl incidence je v rozpětí 10–50 případů na 100 000 ročně a pravděpodobná míra prevalence onemocnění je 100–300 nemocných na 100 000 obyvatel (Von Campenhausen, 2005). Očekává se, že prevalence PN se do roku 2030 zdvojnásobí (Dorsey et al., 2007). V České republice žije přibližně 25 000 - 50 000 pacientů s PN. Nejčastější sporadická forma začíná obvykle mezi 55-60 lety, může však začít i před 40. rokem nebo po 70. roku věku. Pravděpodobnost výskytu PN se zvyšuje u osob po kraniotraumatech a po dlouhé expozici těžkými kovy, pesticidy a insekticidy. Je zajímavé, že nižší výskyt byl opakovaně popsán u kuřáků a konzumentů kávy a běžných nesteroidních analgetik. Muži jsou postiženi téměř dvakrát častěji než ženy (Jech & Uhrová, 2020). Elbaz a kol. (2016) popsal nižší prevalenci u žen, což bylo vysvětlováno neuroprotekcí estrogenů a X vázaných genetických faktorů.

## **2.3 Klinická diagnostika**

Diagnóza PN je založena výhradně na cílené anamnéze a klinickém neurologickém vyšetření (Ulmanová & Růžička, 2007). Klíčové klinicko-patologické studie ukázaly, že až jedna čtvrtina pacientů s diagnózou PN během života má odlišnou diagnózu PS po smrti (Hughes et al., 1992). Chybná diagnóza je ještě vyšší, když bereme v úvahu pouze počáteční diagnózu (Litvan et al., 2003). Dle Hughese a kol. (2002) se naopak přesnost diagnostiky zlepšuje během sledování s nepřetržitým procesem přehodnocování diagnostiky, kdy se pozitivní prediktivní hodnota poslední klinické diagnózy před smrtí ve srovnání s pitvou může přiblížit 100 %. Vzhledem k tomu, že potvrzení diagnózy PN lze získat pouze neuropatologií, byla za poslední tři desetiletí za účelem zlepšení a usnadnění diagnosticko-terapeutického zpracování PN zavedena řada diagnostických kritérií (Marsili, Rizzo & Colosimo, 2018).

The United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) představila první formální diagnostická kritéria navržená pro PN. Skládají se ze třífázového

procesu. První fází je diagnóza PS, nutná je přítomnost bradykineze plus alespoň jeden další znak; svalová rigidita, klidový třes (4–5 Hz) a posturální nestabilita nezpůsobená primární vizuální, vestibulární, cerebelární nebo propioceptivní dysfunkcí (Hughes et al., 1992).

Ve druhé fázi přichází na řadu kritéria, která PN vylučují, tedy všechny sekundární příčiny PS, včetně opakovaných mozkových příhod nebo poranění hlavy s postupnou progresí parkinsonských příznaků, prodělaná encefalitida, okulogyrní krize, neuroleptická léčba při nástupu příznaků, v rodině více než jeden další podobný případ, PSP, cerebelární příznaky, časné závažné autonomní postižení nebo demence, nevysvětlené Babinského příznaky, negativní reakce na L-DOPA a expozice toxickým látkám (Hughes et al., 1992).

Ve třetí fázi musí být pro potvrzení diagnózy splněna nejméně tři z následujících kritérií; jednostranný začátek, přítomnost klidového třesu, progresivní průběh, přetrvávající asymetrie, pozitivní odpověď na L-DOPA (70–90 % zlepšení), výrazná chorea po dávce L-DOPA a klinické trvání deset let a více (Hughes et al. 1992).

Nedávno navržená kritéria The Movement Disorder Society for Parkinson's disease (MDS-PD; 2015) zahrnují předchozí kritéria a také nové důležité aspekty, jako je použití nemotorických symptomů jako možných diagnostických rysů a přijetí konceptu prodromální PN<sup>12</sup> (Postuma et al., 2015). I když jsou kritéria MDS-PD inovativní a úplná, stále postrádají patologickou validaci a zatím se mezi lékaři téměř nepoužívají. Kritéria UKPDSBB se široce používají jak v klinických studiích, tak v běžné klinické praxi po celém světě (Marsili, Rizzo & Colosimo, 2018).

V případě klinických diagnostických nejasností může diagnózu podpořit receptorová jednofotonová emisní tomografie (SPECT), která zobrazuje úbytek dopaminergních neuronů, v praxi se toto vyšetření používá pouze tehdy, kde se nedaří klinicky odlišit PN od esenciálního třesu, vaskulárního parkinsonismu či psychogenního parkinsonismu (Rektorová, 2007). Vyšetření SPECT může být podstatným přínosem v diagnostice a diferenciální diagnostice parkinsonských syndromů, nemůže však nahradit klinické neurologické vyšetření (Pirker, 2004).

---

<sup>12</sup> Prodromální PN se týká stadia, kdy jsou přítomny časné příznaky nebo známky neurodegenerace PN, ale klinická diagnóza ještě není možná. Jde především o non-motorické příznaky (Berg et al., 2015).

## 2.4 Kognitivní aspekty Parkinsonovy nemoci

Kognitivní deficit je jedním z nejvíce oslabujících nemotorických symptomů spojených s PN. Vzhledem k tomu, že čelní laloky představují hlavní části mozku odpovědné za většinu exekutivních funkcí, je frontální dysfunkce do značné míry základním motivem kognitivních modifikací, které probíhají v PN (Căpușan, Cozman & Rusu, 2011). Je vedeno mnoho různorodých diskusí na téma poruchy kognitivních funkcí u PN. Rektor (2001) uvádí, že poruchy inteligence a demence jsou u PN možné, avšak nejsou časté a netvoří typický obraz PN. Podle Rektora (2001) jsou kognitivní poruchy u PN mírné, selektivní, tedy ohraničené na některé funkce a nemají tendenci ke zhoršování. Barone a kol. (2011) uvádí, že příznaky u PN nemusí být patrné v raném stadiu a mnoha běžným nástrojům pro hodnocení chybí citlivost k detekci jemné kognitivní dysfunkce. Některé studie hovoří o tom, že mírná kognitivní dysfunkce je v mnoha případech patrná od raných stádií (Aarsland et al., 2010; Domellöf et al., 2011; Litvan et al., 2011). Podle Duboise a Pillona (1996) se objevují specifická poškození i v raných stádiích onemocnění, mezi něž patří deficit regulace chování, při třídících nebo plánovacích úkolech, defektní využití paměti a narušená manipulace s interní reprezentací vizuospeciálních podnětů. Tyto deficity, které zahrnují převážně subkortikální struktury, upozornily na potenciální roli bazálních ganglií v kognitivních procesech. Přibližně 30 % - 40 % pacientů s PN vykazuje kognitivní poruchy (Wojtala et al., 2019). Podle Goldmana a kol. (2018) mírné kognitivní poruchy postihují přibližně 20–50 % pacientů s PN. Kognitivní poruchy mohou progredovat do demence u 20–78 % pacientů v pozdním stadiu nemoci (Aarsland et al., 2003), longitudinální studie odhalují demenci až u 80 % PN (Goldman et al., 2018), hovoříme pak o Parkinsonově nemoci s demencí (PND). Rozvoj demence u pacientů s PN snižuje kvalitu života, zvyšuje stres pečovatele, zkracuje dobu setrvání pacienta v kruhu rodiny a urychluje jeho umístění do ústavu s ošetrovatelskou péčí. Demence významně zkracuje dobu přežití pacientů s PN, způsobuje dvojnásobný nárůst mortality (Aarsland et al., 2003).

Mírná kognitivní porucha (MCI) je běžná u pacientů s PN bez demence, ovlivňuje řadu kognitivních domén, včetně paměti, vizuospeciálních funkcí, pozornosti a exekutivních schopností (Aarsland et al., 2010). MCI chápeme jako stadium mezi normálním stárnutím a syndromem demence, přičemž může být jedním ze znaků přechodu do syndromu demence u PN (Nikolai et al., 2012). Četnost mírného kognitivního poškození PN se zvyšuje s věkem, dobou trvání a závažností onemocnění. K poškození dochází v řadě kognitivních domén, ale poškození jedné domény je častější než poškození více domén a v rámci poškození jedné



domény je neamnestické poškození častější než amnestické. Velký podíl pacientů s MCI a s PN přechází do demence v relativně krátkém časovém období (Litvan et al., 2011).

Postižení paměti se považuje za specifický projev rozvoje kognitivního deficitu u PN (Aarsland et al., 2003). Deficit pracovní paměti je prokazatelnou součástí kognitivního deficitu u PN, velkou roli zde hraje dysfunkce dopaminegního systému (Cools, 2006). Dopaminergní léky tak mohou přechodně zlepšit pracovní paměť v počátečních stádiích onemocnění (Kehagia et al., 2010). Deficit ve vybavení je přítomen již v raných počátcích PN a významně se nemění ani u PN s pozdním začátkem. Dlouhodobá paměť a její subsystém explicitní paměť je u PND velmi poškozená, postižení je rovnoměrné směrem do minulosti (Bezdíček, 2017). Zajímavou studii provedli Domellöf a jeho kolegové (2011), zkoumali souvislost mezi motorickými příznaky a kognitivní výkonností v časných stádiích PN před podáním dopaminergních léků. Bradykineze byla spojena s pracovní paměť a duševní flexibilitou, zatímco axiální příznaky byly spojeny s epizodickou paměť a vizuospeciální funkcí. Výsledky naznačují společný systém pro pomalý pohyb a nepružné myšlení, který může být řízen dopaminergní sítí odlišnou od dopaminergních sítí souvisejících se třesem či rigiditou.

Nejvýraznější kognitivní deficit u PN spočívá též ve změně exekutivních funkcí. Exekutivní funkce jsou duševní procesy, které ovládají naše myšlenky a chování (Miyake & Friedman, 2012). Vědci se shodli na třech základních exekutivních funkcích (Diamond, 2013; (Miyake & Friedman, 2012): inhibice, pracovní paměť a kognitivní flexibilita. Podle Čapušanaa a kol. (2011) představují exekutivní funkce soubor kognitivních schopností, které řídí chování zaměřené na cíl. Zahrnují schopnost zahájit nebo ukončit akci, sledovat a upravovat chování v daném kontextu jako reakci na určité požadavky a situace, které subjektu umožňují předvídat důsledky jeho jednání a přizpůsobit se situaci (Čapušan et al., 2011). Deficity exekutivních funkcí v kontextu PN jsou zejména v oblasti plánování, řešení problémů, stanovení a dodržování pravidel, jakož i schopnosti měnit a určovat tato pravidla podle nečekaných událostí. Dále je narušena selektivní pozornost, pacienti nejsou schopni ignorovat rušivé faktory a přesunout pozornost na něco jiného. Soubor těchto deficitů bývá často nazýván dysexekutivním syndromem (Dubois & Pillon, 1996). Exekutivní funkce je důležité hodnotit též z pragmatického hlediska, protože tyto funkce souvisejí s realizací cílů, se schopností souhlasit s lékařským ošetřením a se schopností zapojit se do činností každodenního života (Morgan & Hicker, 2018).

Vizuálně-prostorové a vizuální percepční funkce u pacientů s PN jsou též vážně ovlivněny, včetně vizuální prostorové orientace, pozornosti a konstruktivní paměti, lineární

orientace a rozpoznávání objektů (Căpușan et al., 2011). Vizuospaciální deficity mohou patřit k nejranějším a nejsnadněji pozorovatelným neurobehaviorálním deficitům u PN (Passafiume, Boller & Keefe, 1986). Poruchy zraku mohou být patrnější u pacientů s levostranným nástupem příznaků (dysfunkce pravé hemisféry) (Morgan & Hicker, 2018). Mezi úkoly, které pacienti s PN špatně zvládají, patří především skládání podle vzoru, kreslení, kopírování objektů, obrázky tváří, identifikace objektů a identifikaci kreseb vložených mezi čáry (vložené obrázky) (Bowen, Hoehn & Yahr, 1972).

Motorické abnormality řeči (dysartrie, hypofonia) jsou často patrné u pokročilé PN. Drobné změny ve výkonu jazykových úkolů jsou pozorovány u pacientů s PN bez demence, ale tyto změny jsou často přičítány snížené pozornosti, pracovní paměti nebo neefektivní strategii zpracování informací. Pojmenování skutečných objektů je zachováno (Morgan & Hicker, 2018). Podle Růžičky, Rotha a Kaňovského (2000) se nejčastěji objevuje snížená schopnost modulovat melodii a hlasitost řeči, tedy dysprosodie. Dysprosodie je úzce spojená s hypokinetickou dysartrií, která se projevuje nepřesnou artikulací, tachyfemií a palilalií. Příčinou hypokinetické dysartrie je svalová ztuhlost, zpomalená hybnost dýchacího a artikulačního svalstva (projevy rigidity a bradykineze). U pacientů s velmi pokročilou PN může být součástí těžkého motorického deficitu úplná ztráta řeči (Růžička et al., 2000).

## 2.5 Progrese

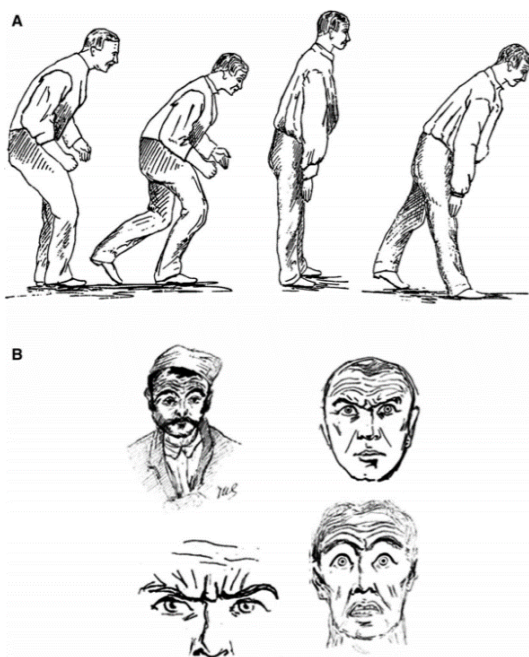
Podle Toulouse a Sullivana (2008) jsou příznaky během prvních několika let po zahájení léčby obvykle stabilní, ale s progresí onemocnění se motorické příznaky zhoršují a objevují se další nemotorické dysfunkce, jako je deprese a demence. Přestože vývoj propracovanějších terapeutických strategií umožnil snížení nežádoucích vedlejších účinků, většina současných terapií zůstává zaměřena na zmírnění symptomů a nezastavuje progresi onemocnění. V současné době není možné zastavit progresi onemocnění nebo obnovit poškozené dopaminergní cesty (Toulouse & Sullivan, 2008). Pacienti s PN žijí průměrně 10–15 let od prvních příznaků nemoci (Lezak et al., 2012).

### 3 Progresivní supranukleární obrna

#### 3.1 Stručný popis onemocnění

Progresivní supranukleární obrna (PSP), poprvé popsána jako Steelův-Richardsonův-Olszewskiho syndrom, je neobvyklá neurologická porucha původně popsána v roce 1964 doktorem Steelem, Richardsonem a Olszewskim, kteří podrobně vylíčili řadu pacientů s posturální nestabilitou, abnormalitami motoriky oka, dystonií obličeje, demencí a dalšími rysy (Steel, Richardson & Olszewski, 1964).

PSP je neurodegenerativní onemocnění charakterizované supranukleární pohledovou obrnou, posturální instabilitou s četnými pády již na počátku onemocnění a dalšími příznaky atypického parkinsonismu (Litvan, 1996), dále bradykinezí, rigiditou a fronto-limbickou kognitivní dysfunkcí (Boise et al., 2014). Je druhým nejčastějším neurodegenerativním parkinsonským syndromem po idiopatické Parkinsonově nemoci (Litvan et al., 1996). Etiologie ani přesnější etiopatogeneze není u PSP známa. V neuropsychologickém nálezu je tau protein<sup>13</sup> hyperfosforylován, to má za následek akumulaci tau proteinu a tvorbu neurofibrilárních spleť, a to kortikálně i subkortikálně (Hauw et al., 1994). Charakteristické je těžké postižení *substantia nigra*, *globus pallidus*, *nucleus subthalamicus* a dalších. Časté postižení se týká *striata*, hipokampu a prefrontálního kortexu, cerebrální kortex postižen nebývá (Kulišťák, 2017).

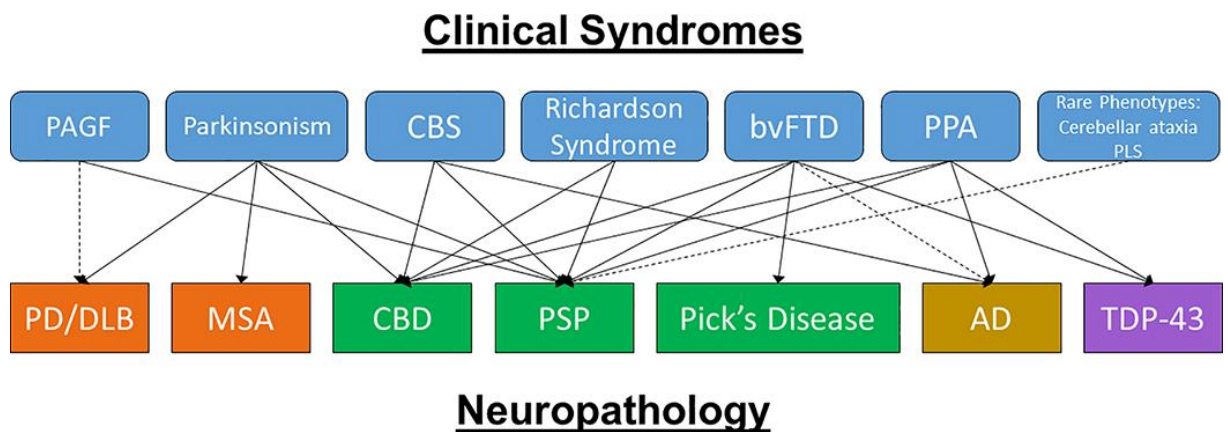


Obrázek 3: Atypický parkinsonismus (Goetz, 1987; Charcot 1888 a)

(A) Kresba z Charcotovy původní práce z 12. června 1888, ve které popisuje typickou Parkinsonovou chorobou v podobě ohnutého držení těla (vlevo) s variantou Parkinsonovy choroby, která zahrnovala absenci třesu a prodlouženého držení těla (PSP, vpravo). Charcot pravidelně učil své studenty srovnáváním a porovnáváním případů pacientů z lůžkových a ambulancních služeb (B) Čtyři Charcotovy kresby z jeho studie atypické Parkinsonovy nemoci, zobrazující charakteristické rysy obličeje jeho pacienta, obličejová dystonie s rigiditou v kombinaci s pohledovou obrnou tvoří strnulý a užaslý výraz obličeje s velmi řídkým mrkáním, na rozdíl od klidného, prázdného pohledu typických pacientů s PN. Tento případ je přesvědčivým případem PSP.

<sup>13</sup> Tau protein je bílkovina, která se váže na tubulin mikrotubulů, podílí se na jejich stabilizaci a účastní se intracelulárního transportu (Franková, Rusina & Cséfalvay, 2020).

Máme několik specifických variant PSP, nejčastější forma PSP se nazývá Richardsonův syndrom (PSP – RS), dále lze diagnostikovat PSP s parkinsonismem (PSP – P) a PSP s akinezi a zmrazením (freezingem) při chůzi (PSP – PAGF). Richardsonův syndrom postupuje rychle, invalidizuje do tří až čtyř let a přežití bývá šest až osm let. Prvním příznakem bývá posturální instabilita s četnými pády, především nazad. Často ho doprovází apraxie. Frontální typ demence nastupuje časně. Dystardie je odlišná od dystardie u PN, řeč je nesrozumitelná s echolálií a palilálií. Počáteční stádia PSP s parkinsonismem bývají velmi těžce odlišitelná od PN, probíhá pomaleji než PSP – RS, pády a demence se objevují později. PSP s akinezi a zamrznutím při chůzi se projevuje časnou poruchou chůze s obtížemi při rozcházení, jiné projevy parkinsonského syndromu mohou chybět. Průběh je pomalejší než u PSP – RS, demence a supranukleární pohledová obrna se mohou objevit až po více letech progresu nebo dokonce chybět úplně (Jech & Uhrová, 2020).



Obrázek 4: Klinicko-patologická složitost PSP (Coughlin & Litvan, 2020)

Neuropatologie PSP může být spojena s řadou různých klinických fenotypů (zobrazeno v modrých rámečcích). Další neuropatologie, které se mohou u těchto klinických fenotypů také projevit, jsou uvedeny ve spodní řadě. Zelená: Tau protein, Oranžová:  $\alpha$ -synuklein, Žlutá: Alzheimerova choroba, Fialová: TDP-43<sup>14</sup>. Zkratky: PAGF: čistá akineze, zamrznutí při chůzi, CBS: kortikobazální syndrom, bvFTD: behaviorální varianta

<sup>14</sup> TDP-43 je všestranný protein vázaný na RNA / DNA, zapojený do metabolismu souvisejícího s RNA. Hyperfosforylované depozity TDP-43 působí jako inkluzní tělíska v mozku a míše pacientů s onemocněním motorických neuronů: amyotrofická laterální skleróza (ALS) a frontotemporální lobární degenerace (FTLD) (Prasad et al., 2019).

frontotemporální demence, PPA: primární progresivní afázie, PLS: primární laterální skleróza, PD / DLB: Parkinsonova choroba / demence s Lewyho tělísky, MSA: multisystémová atrofie, CBD: kortikobazální degenerace, PSP: progresivní supranukleární obrna, AD: Alzheimerova choroba, TDP-43: TAR DNA vazebný protein 43 (Coughlin & Litvan, 2020).

### **3.2 Epidemiologie**

Odhadovaná prevalence PSP je 5,8 až 6,5 na 100 000 obyvatel (Kawashima et al., 2004; Schrang et al., 1999). Roční incidence se zvyšuje s věkem od 1,7 na 100 000 obyvatel ve věku 50 až 59 let, od 14,7 na 100 000 obyvatel ve věku 80 až 89 let (Wenning et al., 2011). Průměrný věk začátku onemocnění je přibližně 65 let (Coyle-Gilchrist et al., 2016), což je více než u idiopatické PN. U pacientů mladších 40 let nebyly hlášeny prakticky žádné případy PSP potvrzené s pitvou (Höglinger et al., 2017). Muži jsou postiženi o něco častěji než ženy, v poměru 1,5:1, délka přežití od prvních projevů je okolo sedmi let, může však být i delší (Jech & Uhrová, 2020).

### **3.3 Klinická diagnostika**

Pro diagnostiku PSP byla v roce 1996 vytvořena diagnostická kritéria National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS-SPSP). Kritéria byla ověřena pitvou a mají vynikající predikci, 95 % až 100 % pro pravděpodobnou PSP a přibližně 80 % až 93 % pro možnou PSP (Litvan, Campbell & Mangone, 1997). Citlivost kritérií pro PSP je však při první klinické návštěvě omezená (Litvan et al., 1996). Diagnóza se obvykle stanoví 3 až 4 roky po nástupu prvních příznaků, kdy se jednoznačně projeví hlavní rysy, tj. pády a supranukleární pohledová obrna (Respondek, Roeber & Kretzschmar 2013).

V roce 2017 vytvořila Movement Disorder Society (MDS) nová klinická kritéria PSP (MDS-PSP). Kritéria NINDS-SPSP se zaměřovala pouze na dvě klinické domény (oční motorická dysfunkce, posturální instabilita), MDS přidala další dvě domény (akineze, kognitivní dysfunkce). Tyto čtyři domény byly identifikovány jako nejreprezentativnější pro charakteristické projevy onemocnění (Respondek et al., 2013).

Kritéria MDS-PSP (2017) zahrnují základní rysy, které se skládají ze tří diagnostických kroků. Prvním krokem jsou povinná kritéria pro zařazení, do nichž patří

ojedinělý výskyt v rodinné anamnéze, věk 40 let a více na počátku onemocnění a postupná progresse příznaků souvisejících s PSP. Dále následují povinná kritéria pro vyloučení, kam spadá např. zhoršení epizodické paměti, naznačující Alzheimerovu chorobu, vizuální halucinace predikující demenci s Lewyho tělísky nebo nevysvětlitelné autonomní selhání naznačující multisystémovou atrofii aj. Třetím krokem jsou kritéria vyloučení závislá na kontextu. Ty též vylučují PSP, ale měly by se používat pouze u pacientů s neobvyklými klinickými rysy, které jsou důvodem k dalšímu vyšetření. Součástí třetího kroku jsou zobrazovací, laboratorní a genetické nálezy (Höglinger et al., 2017).

Dále kritéria MDS-PSP zahrnují klinické prediktory, ve kterých byly identifikovány čtyři domény (oční motorická dysfunkce, posturální instabilita, akineze, kognitivní dysfunkce). Každá z těchto domén může dosahovat různé úrovně; pravděpodobná PSP (3), možná PSP (2), naznačující PSP (1). Klinické a zobrazovací nálezy představují podpůrné rysy. Definitivní diagnózu lze stanovit až histopatologickou verifikací post mortem (Höglinger et al., 2017).

### **3.4 Kognitivní aspekty progresivní supranukleární obrny**

Neuropsychologický profil PSP zahrnuje především dysfunkci čelního laloku. Přítomnost závažných frontálních kognitivních deficitů je u těchto pacientů běžným nálezem. Pacienti vykazují horší výsledky v testech, které jsou na dysfunkci frontálního laloku citlivé, například Wisconsinský test třídění karet a testy verbální fluence. Pomalost kognitivních procesů, včetně pomalé rychlosti zpracování, je charakteristická pro PSP a je označována jako bradyphrenie (Rittman et al., 2013).

Exekutivní dysfunkce může být u některých pacientů přítomna již na počátku PSP, ale je charakterističtější pro pozdější stadia onemocnění (Dubois et al., 1988). Exekutivní dysfunkce je také důležitou charakteristikou tohoto onemocnění. Projevuje se jak ve verbální, tak v grafické dysfluenci, v narušeném sekvencování a mentální flexibilitě, jako apatie, setrvačnost v chování a obtížné plánování (Grafman, Litvan & Stark, 1995).

Paměť může lépe předpovídat úroveň postižení než jiné klinické příznaky (Chrusing et al., 2013). U pacientů s PSP jsou pozorovány poruchy epizodické paměti, kdy závažnost poruchy epizodické paměti může být srovnatelná se závažností u PN a méně závažná než u Alzheimerovy nemoci (Aarsland, Hutchinson & Larsen, 2003), ale závažnější než u multisystémové atrofie (Pillon, Gouider-Khouja et al., 1995). Pacienti s PSP selhávají v úlohách procedurálního učení, ale priming zůstává neporušen (Grafman et al., 1995).

Důležitá je též verbální fluence, tedy schopnost tvořit pravidelný proud řeči a vykazovat odpovídající tempo a rytmus bez pomlek z důvodu výpadku slov (Obereignerů, 2017), která může pomoci při odlišení PSP od idiopatické PN. U pacientů, kteří produkovali méně než sedm slov za minutu v rámci jedné kategorie (např. zvířata), je mnohem větší pravděpodobnost PSP než PN (Rittman et al., 2013).

Vizuospeciální funkce bývají též narušeny, i když v kontextu dalších výraznějších změn mohou být symptomy snadno přehlédnuty (Chrusing et., 2013).

Jazykové deficity, jako je progresivní nefluentní afázie (PNFA), mohou být prvním příznakem PSP (Rohrer et al., 2010), nebo se mohou objevit později v průběhu nemoci. Změny PNFA zahrnují agrammatismus a zhoršené porozumění syntakticky složitým větným strukturám a mohou omezovat slovní interakci. Kromě toho může být komunikace ovlivněna těžkou hypofonií a dyzartrií v pozdějších stádiích onemocnění (Rittman et al., 2013).

Ghosh et al. (2009) zkoumali účinek PSP na emoční a sociální poznání. Pacienti nebyli narušeni v rozpoznávání známých tváří, ale vykazovali významné deficity v rozpoznávání emocí, zejména negativních emocí. Kromě toho rozpoznávání emocí silně korelovalo se závažností jiných kognitivních deficitů v PSP, ale nikoli s trváním onemocnění (Ghosh et al., 2009). Tato změna v rozpoznávání emocí a porozumění záměrům jiných lidí prohloubí problémy s komunikací a chováním, které významně přispívají ke ztrátě kvality života pacientů i jejich pečovateli (Rittman et al., 2013).

### **3.4.1 Kognitivní deficity u specifických typů PSP**

Kognitivní profil se u specifických variant PSP poměrně liší. Lee, Williams a Anderson (2018) zjistili významně větší deficity exekutivních funkcí a výrazně nižší rychlost zpracování informací v PSP – RS ve srovnání s ostatními fenotypy PSP (Lee et al., 2018). Neuropsychologické studie (Caso et al., 2016; Zhang et al., 2016; Gerstenecker et al., 2013) prokázaly, že PSP – RS je spojena se specifickým kognitivním profilem, který zahrnuje kognitivní zpomalení, deficity pozornosti a časnou a závažnou frontální exekutivní dysfunkci se zhoršenou pozorností, problémy s plánováním a deficity v oblasti paměti. Tyto kognitivní deficity byly spojeny se subkortikální patologií a poškozením kortikálních frontálních oblastí (Caso et al., 2016).

### **3.5 Progrese**

Progrese u PSP obvykle nastává poměrně rychle a neúprosně (Apetaurova et al., 2016). Většina pacientů se stane závislých na druhé osobě do tří až čtyř let od počátečních příznaků. Nemoc končí smrtí od šesti do devíti let od stanovení diagnózy (O'Sullivan et al., 2008). Kromě toho se výrazně snižuje kvalita života nemocných (Pekmezović et al., 2015). Glasmacher, Leigh a Saha (2017) v systematickém přehledu popsali prediktory kratšího přežití PSP – RS ve srovnání PSP – P. Mezi ně patří časné pády a časné kognitivní příznaky, které jsou častější u PSP – RS. Dále časný nástup dysfagie, který je patrný jak u PSP - RS, tak i PSP - P, který také predikuje kratší přežití.



## 4 Multisystémová atrofie

### 4.1 Stručný popis onemocnění

Termín *Multiple System Atrophy* původně vytvořili Graham a Oppenheimer k popisu progresivního onemocnění charakterizovaného parkinsonismem, cerebelární ataxií a idiopatickou ortostatickou hypotenzí (Graham & Oppenheimer, 1969). Multisystémová atrofie (MSA) sjednotila tři dříve odlišné poruchy, které měly společný rys cytoplazmatických inkluzí alfa-synukleinu, tj. sporadická olivopontocerebelární atrofie (OPCA)<sup>15</sup>, Shy – Drager syndrom (SDS)<sup>16</sup> a striatonigrální<sup>17</sup> degenerace (SND). (Papp, Kahn, & Lantos, 1989).

MSA je sporadický, progresivní, neurodegenerativní stav s proměnlivým klinickým obrazem, který zahrnuje kombinaci cerebelární ataxie, autonomní dysfunkce a jak pyramidálních, tak extrapyramidových (parkinsonských) motorických znaků (Morgan & Hicker, 2018). Neurodegenerativní změny ovlivňují centrální autonomní nervový systém, včetně hypotalamu, noradrenergických a serotoninergických jader mozkových kmenů a nervus vagus (bloudivý nerv). Atrofii frontálního laloku lze pozorovat po dlouhém trvání onemocnění (Benarroch, 1993). Proteinové oligodendroglální cytoplazmatické inkluze (nazývané také Papp-Lantosova těla) jsou histologickým znakem multisystémové atrofie (Papp et al., 1989). Hlavní složkou *gliové cytoplazmatické inkluze* je nesprávně poskládaný *α-synuklein*, protein normálně umístěný v neuronech. MSA je proto klasifikována jako oligodendroglální *α-synukleinopatie*, zatímco PN, demence s LDB a čisté autonomní selhání jsou charakterizovány neuronálními agregáty *α-synukleinu* (Ozawa, Paviour & Quinn, 2004). Neurozánět a neuronální dysfunkce způsobená inkluzí *α-synukleinu* synergicky přispívají k neuronální smrti ve striatonigrální, olivopontocerebelární a centrální autonomní dráze, což vede k parkinsonismu, který špatně reaguje na L-DOPA, cerebelární ataxii a vícedoménovému autonomní selhání (Fanciulli & Wenning, 2015).

Není známo, že by enviromentální faktory ovlivňovaly riziko MSA. Stejně jako u PN je užívání nikotinu a konzumace alkoholu u pacientů s MSA méně časté než u zdravé

---

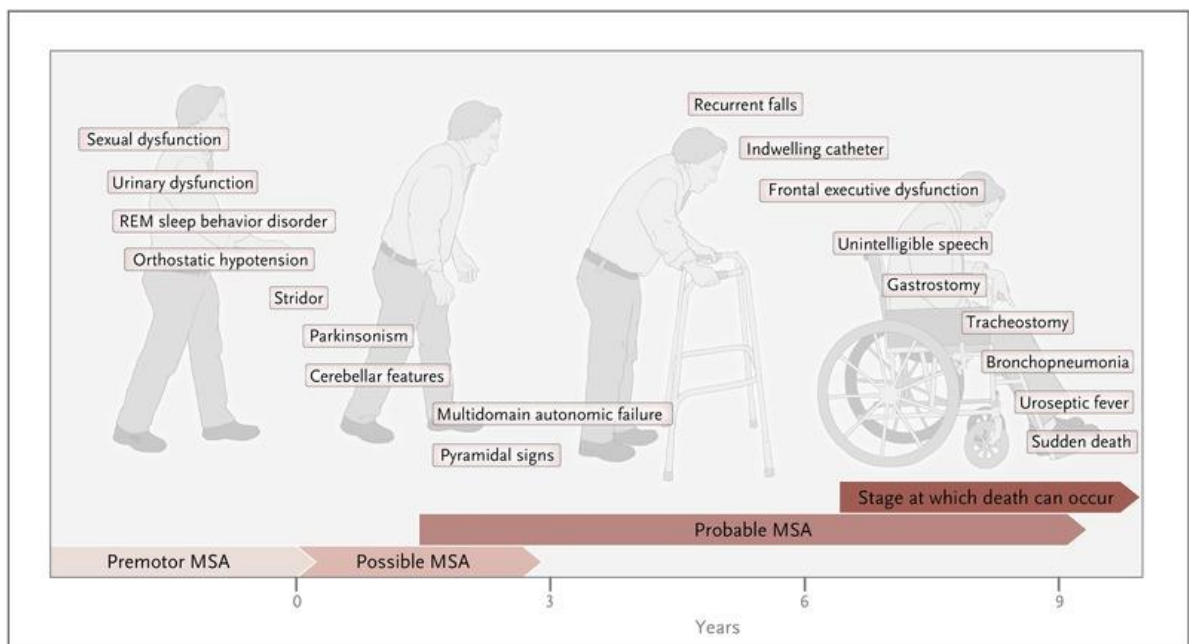
<sup>15</sup> Olivopontocerebelární atrofie (OPCA) je dědičné onemocnění s degenerativním postižením mozečku a extrapyramidového systému (Vokurka & Hugo, 2015).

<sup>16</sup> Shy-Drager syndrom (SDS) je progresivní onemocnění mozku s atrofií a úbytkem dopaminergních receptorů v substantia nigra a s postižením funkce periferního sympatického nervového systému (Vokurka & Hugo, 2015).

<sup>17</sup> Striatonigrální znamená vedoucí ze striata do substantia nigra, tj. cholinergní dráha (Vokurka & Hugo, 2015).

populace, což naznačuje možnou patofyziologickou souvislost mezi PN a MSA (Fanciulli & Wenning, 2015). MSA je obecně považována za sporadické onemocnění. Genetické faktory nicméně hrají v některých rodinách etiologickou roli (Stemberger et al., 2011).

Klinicky je MSA členěna do dvou skupin: parkinsonský typ (MSA – P), 65 % (Wenning et al. 2013) - 80 % (Yabe et al., 2006) případů; s dominancí cerebelární ataxie (MAS – C) (Morgan & Hicker, 2018). Pro MSA – P je typická akineze a poruchy stoje i chůze progredující do těžké instability. Rigidita nebývá výrazná a tremor obvykle chybí. Odpověď na L-DOPA je omezená a jen přechodná. U MSA – C se vyznačuje ataxií stoje a chůze s rozvojem posturální instability a četnými pády. Dochází ke končetinové ataxii, pacient není schopen zvládat sebeobslužné činnosti a provádět cílený volní pohyb horních končetin (Uhrová & Roth, 2020). Tyto podtypy úzce odpovídají klinicky a neuropatologicky jak SND, tak OPCA. Vzhledem k časovým změnám v terminologii je bohužel obtížné porovnat výsledky předchozích epidemiologických a neurobehaviorálních studií, protože je často nejasné, do jaké míry byly skupiny SND, OPCA a SDS ve vzorcích MSA zastoupeny (Morgan & Hicker, 2018).



Obrázek 5: Rozvoj příznaků u MSA od premotorické fáze k fázi, kdy nastává úmrtí pacienta (Fanciulli & Wenning, 2015)<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Volně přeloženo zleva: sexuální dysfunkce, dysfunkce močových cest, abnormální chování v REM spánku, ortostatická hypotenze, stridor – šelest při dýchání, parkinsonský syndrom, cerebelární syndrom, multidoménové autonomní selhání, pyramidové příznaky, opakující se pády, zavedený katetr, frontální exekutivní dysfunkce, nesrozumitelná řeč, gastrostomie, tracheostomie, bronchopneumonie (zánež průdušek a plic), uroseptická horečka, náhlá smrt.

## 4.2 Epidemiologie

Odhadovaná průměrná incidence MSA je 0,6 – 0,7 případů na 100 000 obyvatel, s rozsahem 0,1 – 2,4 případů na 100 000 obyvatel (Bower et al. 1997). Odhadovaná prevalence je 3,4 – 4,9 případů na 100 000 obyvatel, u osob starších 40 let se zvyšuje na 7,8 případů na 100 000 obyvatel (Schrag, Ben-Shlomo & Quinn, 1999). Případy parkinsonského typu (MSA – P) převáží ve většině zemí případy cerebelárního typu (MSA – C), 2: 1 až 4: 1 (Gilman et al., 2005, Köllensperger et al., 2010), i když v Japonsku je cerebelární typ častější (Watanabe, 2002), přičemž na něj mohou mít vliv genetické nebo epigenetické faktory. Nástup nemoci je obvykle v šesté dekádě života a obě pohlaví bývají postižena stejně. Průměrné přežití od nástupu příznaků je 6 až 10 let (Ben-Sholomo et al., 1997), minimum pacientů žije déle než 15 let (Petrovic et al., 2012).

## 4.3 Klinická diagnostika

Kvůli neustále se měnícím projevům může být MSA nesprávně diagnostikována, zejména na počátku onemocnění. Parkinsonský typ MSA - P s autonomním postižením může být chybně diagnostikován jako PN. Cerebelární typ MSA – C může napodobovat ataxie vyvolané toxiny (např. alkoholem, chemoterapeutiky, olovem, lithiem a toluenem) nebo nedostatkem vitamínu B1, stejně jako imunitně vyvolané či genetické ataxie (Fanciulli & Wenning, 2015).

První široce přijímaná diagnostická kritéria pro stanovení MSA byla stanovena na konsenzuální konferenci Movement Disorder Society Scientific Issues Committee Report (MDSSICR) v roce 1998 Gilmanem a jeho kolegy (Gilman et al., 1998). Od té doby klinické, laboratorní, neuropatologické a zobrazovací studie pokročily a vyžadovaly nové vyhodnocení diagnostických kritérií. V roce 2007 byla uspořádána druhá konference, která přinesla kritéria nová (Gilman et al., 2008).

Na klinickém obrazu se MSA objevuje v kombinaci s autonomním selháním, s PS nebo cerebelární ataxií, nebo obojím. Předchozí i současná kritéria uznávají tento základní rys onemocnění. Nová kritéria zachovávají diagnostické kategorie MSA – P s převládajícím parkinsonským syndromem a MSA – C s převládající cerebelární ataxií, aby určila převládající motorické vlastnosti (Gilman et al., 2008).

Současná kritéria rovněž zachovala rozdíly mezi úrovněmi diagnostické jistoty. Termín *definitivní MSA* lze použít pouze u typických histologických rysů onemocnění

zjištěných pitvou, tedy nalezení  $\alpha$ -synukleinových inkluzí s neurodegenerativními změnami ve striatonigrálních nebo olivopontocerebelárních strukturách (Trojanowski & Revesz, 2007). *Pravděpodobná MSA* je diagnostikována u pacientů s autonomním selháním, a navíc s parkinsonským syndromem (nereagujícím na L-DOPA) či cerebrální ataxií. *Možná MSA* je diagnostikována u pacientů s klinickými nálezy, které jednoznačně nepotvrzují tuto nemoc (Gilman et al., 2007).

#### 4.4 Kognitivní aspekty multisystémové atrofie

Ačkoli je všeobecně přijímáno, že MSA vede ke kognitivnímu úpadku, je vedena debata o úrovni a závažnosti tohoto úpadku a demence není uvedena jako rys MSA podle kritérií MDSSICR (Gerstenecker, 2017). Wenning a kol. (2000) v retrospektivní patologicky potvrzené případové studii zjistili, že demence byla detekována u 15,7 % ze vzorku 38 pacientů s MSA a v žádném z nich nebyla demence hlášena v prvních pěti letech od příchodu prvních příznaků.

Brown a kol. (2010) zjistili, že přibližně dvě třetiny pacientů s MSA nevykazovaly žádné významné kognitivní poruchy. Celková kognitivní porucha byla pozorována u 11- 32 % pacientů. Kognitivní poškození predikovaly faktory, jako je větší motorické postižení, vzdělání méně než 10 let, mužské pohlaví a přítomnost kardiovaskulární dysautonomie. Siri a kol. (2013) nezjistili obecný kognitivní pokles v prvních 5,7 letech onemocnění, ale selektivní zhoršení výkonných funkcí.

Exekutivní funkce jsou popisovány jako nejčastěji narušené z kognitivní oblasti, dalšími doménami, které mohou být poškozeny jsou paměťové a vizuospeciální funkce. Důkazy z neuropsychologických studií naznačují, že exekutivní dysfunkce v MSA ovlivňuje až 49 % pacientů (Brown et al., 2010; Siri et al. 2013). Patří sem problémy s generováním sémantických a fonematických seznamů slov (Dujardin et al., 2003) a různá narušení řešení problémů, flexibilita, inhibice odezvy, pozornost a pracovní paměť (Dujardin et al., 2003). Co se týče dalších kognitivních domén, apraxie je přítomna v 8 % - 10 % MSA u obou specifických typů (MSA – P, MSA – C) (Monza et al., 1998; (Gilman et al., 2005). Existují protichůdné důkazy o tom, zda dochází k deficitům pozornosti souvisejícím s MSA (Brown et al., 2010; Siri et al. 2013; Kawai et al., 2008). Poruchy pracovní paměti jsou podobné jako u jiných parkinsonských poruch (Brown et al., 2010). Poruchy paměti jsou pozorované až u 66 % pacientů s MSA, obvykle s poruchami verbálního učení (Siri et al. 2013).

Jazykové funkce jako spontánní řeč, syntaxe, opakování nebo lexiko-sémantické funkce se zdají být zachovány (Kao et al., 2009), ale nebyly důkladně prostudovány.

Pacienti s MSA vykazují mírnější stupeň kognitivní poruchy než CDB, PSP a demence s LBD. Pokud jde o PN bez demence, nezdá se, že by docházelo k výrazným rozdílům oproti MSA (Brown et al., 2010; Pillon et al., 1995, Robbins et al., 1994). Ve srovnání s MSA je celkový kognitivní výkon horší u pacientů s PSP spolu s rychle klesajícím exekutivním výkonem (Monza et al., 1998; Pillon et al., 1995), výrazným zhoršením paměti (Pillon et al., 1995, Brown et al., 2010), zhoršením pozornosti a vizuospeciálních schopností (Monza et al., 1998; Bak et al., 2006).

#### **4.4.1 Kognitivní deficity u specifických typů MSA**

Většina neuropsychologických studií MSA zkoumala pacienty s MSA s převládajícím parkinsonským syndromem (MSA – P). Exekutivní dysfunkce byla zjištěna u 40 % pacientů s MSA – P (Siri et al., 2014) a zahrnuje postižení v celé řadě schopností, jako je snížená rychlost myšlení a potíže s řešením problémů (Robbins et al., 1992; Lange et al., 2003), porucha distribuce pozornosti, mentální flexibilita (Robbins et al., 1992, Kawai et al., 2008), abstraktní myšlení (Monza et al., 1998) a perzistentní tendence (Kawai et al., 2008, Monza et al., 1998). Prospektivní studie zjistily též zhoršenou slovní plynulost u pacientů s MSA – P (Pillon et al., 1995), (Kawai et al., 2008, Monza et al., 1998). Vizuospeciální funkce jsou u pacientů s MSA-P také narušeny. Zůstává nejasné, zda jsou vizuospeciální deficity a deficity paměti způsobeny též exekutivním poškozením (Robbins et al., 1992, Pillon et al., 1995), Monza et al., 1998). Pozornost a pracovní paměť jsou v MSA – P narušeny variabilně (Siri et al., 2014).

U pacientů s MSA s převládající cerebelární ataxií (MSA – C) existují protichůdné studie týkající se Wisconsinského testu třízení karet (Berg, 1948) a Stroopova testu (Stroop, 1935), které vypovídají o zhoršeném výkonu (Balas et al., 2010) i o průměrném výkonu (Kawai et al., 2008). Verbální plynulost je v MSA – C mírně snížena (Robbins et al., 1992). V MSA – C je však relativní nedostatek podrobných neuropsychologických studií, což pravděpodobně odpovídá nekonzistentním výsledkům (Stankovic et al. & MODIMSA 2014).

## 4.5 Progrese

MSA je charakteristická neustupujícím zhoršováním motorických a nemotorických příznaků průměrně během deseti let s rychlejší progresí na počátku onemocnění (Obrázek 5) (Wenning et al., 2013). Přibližně 50 % pacientů do tří let od nástupu motorických příznaků potřebuje při chůzi pomůcky, 60 % pacientů po pěti letech využívá invalidní vozík a po šesti až osmi letech je plně upoutáno na lůžko (Watanabe et al., 2002). Mezi příčiny smrti u MSA obvykle patří bronchopneumonie, urosepsy či náhlá smrt. Náhlá smrt často nastává v noci v důsledku akutní bilaterální paralýzy hlasivek nebo akutního narušení mozkového kmene (Fanciulli & Wenning, 2015). Hovořit s pacienty o čase, který jim zbývá je pro lékaře a pečující osoby obtížné, protože existuje agresivní varianta, kdy délka života je kratší než tři roky a longitudinální varianta s delší dobou přežití (Petrovic et al., 2012). Pokročilý věk na počátku onemocnění, MSA – P a časný vývoj závažného autonomního selhání jsou negativními prognostickými faktory (O’Sullivan et al., 2008). MSA – C a pozdější vývoj autonomního selhání naopak předpovídají pomalejší progresi (Petrovic et al., 2012).

## 5 Neuropsychologické vyšetření v klinické praxi

V klinické praxi je neuropsychologické vyšetření realizováno pomocí klinických metod, jako jsou pozorování, rozhovor či anamnéza amnestických údajů a dále pomocí neuropsychologických testů.

Podle Lezaka a kol. (2012) bývají základem neuropsychologického vyšetření neuropsychologické baterie, které jsou buď fixní či flexibilní. *Fixní* obsahují pevně danou řadu subtestů včetně předepsaného pořadí administrace, nevýhodou bývá časová náročnost. Příkladem může být The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery (HRNB) (Reitan & Wolfson, 1993) či The Luria-Nebraska Neuropsychological Battery (LNBB) (Goldon, Purisch & Hammeke, 1979). Při tvorbě *flexibilní* baterie má neuropsycholog volnou ruku ve výběru metod i pořadí jejich administrace, přistupuje k pacientovi individuálně a reaguje tak na aktuální stav pacienta. Avšak pro některá onemocnění jsou předepsány určité postupy, které by měl neuropsycholog při konstrukci baterie dodržovat (Lezak et al., 2012), příkladem může být manuál American Academy of Clinical Neuropsychology (AACN, 2007).

V diferenciální diagnóze je vhodné vedle posouzení celkové kognitivní výkonnosti dále rozlišovat povahu obtíží, k čemuž může sloužit zhodnocení kognitivního profilu. K tomu je třeba vyšetření jednotlivých kognitivních oblastí a vzájemné porovnání jejich úrovně. Můžeme tak získat informace o tom, které kognitivní oblasti jsou postiženy a které zachovány. Různá onemocnění pak mají svou podobu kognitivního profilu a posloupnost změn kognitivního stavu (Věchetová et al., 2018). Mezi základní kognitivní oblasti, které bychom měli hodnotit, patří paměť, exekutivní funkce, pozornost a pracovní paměť, řečové funkce a vizuospeciální funkce. Tyto oblasti jsou popsány také v Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V).

Dle Albertové a kol. (2011) v současnosti dochází ke stále zřetelnějšímu zaměření se na časně zachycení kognitivního deficitu. K tomu je zapotřebí kvalitních diagnostických nástrojů dostatečně citlivých i na odhalení mírného poškození. Narůstá tak potřeba kvalitního screeningu, orientačního zhodnocení kognitivních funkcí a zkracování doby neuropsychologického vyšetření, z důvodu unavitelnosti pacientů a umožnění efektivní práce zdravotnických pracovníků (Lezak et al., 2012).

Vedle rozsáhlých neuropsychologických baterií (HRNB; LNBB) a baterií složených z jednotlivých osvědčených neuropsychologických testů, např. Česká verze Uniform data

set; UDS – Cz (Nikolai et al., 2018) jsou často používané screeningové metody (Věchetová et al., 2018).

## 5.1 Screeningová diagnostika kognitivních funkcí

Nikolai, Štěpánková & Bezdíček (2014) uvádějí, že screeningové testy hrají v klinické praxi při identifikaci kognitivního deficitu často klíčovou roli. Kognitivní vyšetření pomocí screeningových testů je při vhodném použití nezbytnou součástí diagnostiky kognitivních deficitů a může odhalit jejich počáteční stadium. Ne vždy je možné a dostupné kvalitní komplexní neuropsychologické vyšetření, které obvykle kognitivní deficit objektivizuje s větší přesností (Nikolai et al., 2014).

Podle Americké neuropsychiatrické asociace musí optimální screeningové testy splňovat následující kritéria: administrace 5 až 15 minut, získat informace ze všech hlavních kognitivních oblastí, prokázat adekvátní test - retest a mít přijatelnou citlivost u běžných neuropsychiatrických poruch (Malloy et al., 1997).

Výhodami screeningových testů jsou dostupnost, flexibilita, obvykle dobrá možnost retestu v relativně krátké době, časová nenáročnost a také vysoká senzitivita<sup>19</sup> i specifita<sup>20</sup> pro syndrom demence. Naopak nevýhodou může být často nízká specifita a senzitivita k mírnějším deficitům (Věchetová et al., 2018), například pro syndrom MCI, kde je vhodnější komplexní neuropsychologické vyšetření, proto slouží screeningové testy především jako orientační odhad kognitivní výkonnosti pacienta. Výsledky screeningových metod by měly být v souladu s informacemi o pacientových obtížích získaných rozhovorem s pacientem i jeho bezprostředním okolím (Nikolai et al., 2014).

Používaným testem v zahraničí je screeningový modul Neuropsychological Assessment Battery (NAB-SM), který byl vyvinut jako jeden z modulů komplexní baterie NAB, která mapuje základní kognitivní funkce a dále metoda Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale (ADAS-Cog), která byla vyvinuta k měření Alzheimerovi nemoci. V současnosti na tomto poli naprosto převažuje nad ostatními krátkými kognitivními zkouškami, používá se také v klinických studiích jiných diagnóz, jako je MCI, vaskulární demence, PN (Věchetová et al., 2018). Nedávno byly publikovány testy vyvinuté přímo pro měření kognitivního deficitu u PN: PD-CRS (Parkinson's

---

<sup>19</sup> Neboli citlivost testu, nabývá hodnot od 0 do 1 a vyjadřuje úspěšnost, s níž test zachytí přítomnost sledované nemoci u pacienta.

<sup>20</sup> Vyjadřuje schopnost testu přesně vybrat případy, u nichž zkoumaný znak (nemoc) nenastává.



disease – Cognitive Rating Scale), PANDA (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment) a SCOPA – COG (Scale for Outcomes of Parkinson’s disease – Cognition (Kulisevsky & Pagonabarraga, 2009). V současné době ale nemáme k dispozici český převod a pilotní studie těchto screeningových testů na české populaci.

V českém prostředí máme pouze omezený počet standardizovaných a validovaných screeningových testů kognice (Tabulka 3) (Nikolai, Michalec & Maková, 2020), jejich stručný popis je k dispozici níže.

*Tabulka 3: Standardizované screeningové testy dostupné v ČR (Nikolai et al., 2020)*

do 3 min.	Zkrácená verze Montrealského kognitivního testu (s-MoCa) Test pěti slov <sup>#</sup> Test hodin Mini Cog <sup>#</sup>
do 15 min.	Mini-Mental State Examination (MMSE) Monteralský kognitivní test (MoCa)
15–30 min.	Addenbrookský kognitivní test (ACE-R) Mattisova škála demence (DRS 2)* Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), roztroušená skleróza* Edinburská kognitivně behaviorální zkouška (ECAS), amyotrofická laterální skleróza EpiTrack, epilepsie <sup>#</sup> ADAS-Cog, Alzheimerova nemoc +

### 5.1.1 Mini-Mental State Examination

Mini-Mental State Examination (MMSE) byla vyvinuta v roce 1975 (Folstein & McHugh, 1975) a od té doby se široce používá v klinických a výzkumných zařízeních. MMSE je nejužívanější screeningová metoda pro zjištění kognitivního stavu v ČR (Vyhnálek et al., 2012). Nejčastěji jej používají lékaři v lékařských zařízeních k dlouhodobému sledování kognitivní výkonnosti a k diagnostice demence, kde se administruje k hodnocení vlivu času na progresi demence (Nikolai et al. 2020). Tento screeningový test nenahrazuje neuropsychologické vyšetření kognice a není určen pro zjištění kognitivního profilu (Dubois et al., 2007).

<sup>#</sup> neexistuje normativní ani validační studie a české populaci

\* neexistuje pouze výzkumný překlad

MMSE hodnotí orientaci, rozsah pozornosti, počítání, paměť a řeč. Jedná se o screeningový nástroj s 30 položkami, jehož administrace vyškoleným odborníkem trvá přibližně 10 minut (Folstein & McHugh, 1975). V ČR se za normální považuje výsledek 27–30 bodů, skóre 25–26 bodů je považován za hraniční pro MCI, 24–18 bodů je klasifikováno jako úroveň lehké demence, 17–6 bodů středně těžká a méně než 6 bodů těžká demence (Jiráček & Koukolík, 2004). Toto rozdělení však není doprovázeno adekvátní normativní studií, ale je pouze přejato ze zahraničních doporučení (Štěpánková et al., 2015). Předností MMSE je spolehlivé odlišení středně těžké demence od normálního stavu (Jiráček & Koukolík, 2004). Nevýhodou MMSE je, že selhává v diagnostice časných stadií demence a MCI, která je považována za rizikový faktor či předstupeň demence (Nikolai et al., 2012). V praxi je časté, že se MMSE doplňuje o senzitivnější testy k zachycení poruchy exekutivních funkcí, například Testem hodin (CDT, viz dále). Tato kombinace mírně zvyšuje senzitivitu i specifitu pro syndrom MCI (Nikolai et al. 2020).

V roce 1995 Brázdil, Ruta a Sobotka vydali Českou verzi Mini-Mental State testu (MMS), českou validační studii a pilotní normativní data bez stratifikace dle věku a vzdělání publikovali Tošnerová a Bahbouh v roce 1998. V roce 2015 Štěpánková a její kolegyně vydali studii, která poprvé poskytuje normativní data MMSE na velkém souboru osob z české populace upravená dle věku a vzdělání. Kopeček a kol. (2017) následně představili normy MMSE pro starou a velmi starou českou populaci a zjistili, že výkonnost v MMSE je ovlivněna věkem a vzděláním (u obou  $p < 0,001$ ), ale ne pohlavím.

### **5.1.2 Montrealský kognitivní test**

Montrealský kognitivní test (MoCA) byl vytvořen neurologem Ziadem Nasreddinem v roce 1992, který vnímal potřebu komplexnějšího kognitivního screeningu přizpůsobeného klinickým lékařům. MoCA je krátký test, který zdravotníkům pomáhá odhalit velmi brzy kognitivní poruchy, což umožňuje rychlejší diagnostiku a péči o pacienty. MoCA je nejcitlivější dostupný test pro detekci Alzheimerovy choroby, měření exekutivních funkcí a více kognitivních domén, které jsou důležitými složkami neměřenými MMSE (Montreal Cognitive Assessment, 2019). V letech 2003 - 2004 byla dokončena nová validační studie, která potvrdila schopnost testu rozlišovat normální jedince od pacientů s mírným kognitivním poškozením nebo Alzheimerovou chorobou (Nasreddine et al., 2005).

Popis MoCA a jeho česká verze je dostupná na webových stránkách *mocatest.org*. Test má maximální skóre 30 bodů a lze ho administrovat během 10 min. Skládá se ze sedmi subtestů: prostorová orientace, pojmenování, paměť, pozornost, abstrakce, oddálené

vybavení a orientace (Bezdíček et al., 2010). Českou tréninkovou verzi Montrealského kognitivního testu (MoCA – Cz1) uvedli Bartoš a kol. (2014).

Dle Bezdíčka a kol. (2010) výhody MoCA ve srovnání s MMSE převažují, především díky existenci jednotné české verze, volné dostupnosti a také vyššímu záhytu typického kognitivního deficitu u PN, lze tak test MoCA považovat za vhodnou screeningovou metodu kognitivního deficitu u PN. Avšak opět Bezdíček a kol. (2014) ve studii *Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci* zjistili, že detekční potenciál testu MoCA je pro individuální diagnostiku MCI u PN neuspokojivý (specifická) a doporučují proto standardní neuropsychologickou baterii.

### **5.1.3 Addenbrookský kognitivní test**

Podle autorů Mathuranath a kol. (2000) je Addenbrookský kognitivní test (ACE-R) neuropsychologickou screeningovou testovou baterií, která slouží k zachycení demence a napomáhá k odlišení mezi demencí při Alzheimerově nemoci a frontotemporální demencí (Mathuranath et al., 2000). ACE-R je rozšířenou variantou MMSE testu, doplněnou o další položky. V testu je zakomponováno 30 položek MMSE, který jsou součástí ACE-R a jeho výsledný skóre lze spočítat odděleně. Subtesty pozornost a orientace jsou převzaty z MMSE, paměťové subtesty jsou výrazně rozšířeny (Preiss et al. 2012).

Celkové skóre testu je 100 bodů, dále se dělí pomocí pěti podskórů, ty charakterizují jednotlivé kognitivní funkce: pozornost a orientace (18 b), paměť (26 b), slovní produkce (14 b), jazyk (26 b), zrakově prostorové schopnosti (16 b). Orientační hranice jsou následující: 90-100 bodů značí normální výsledek, 80-90 vypovídá o hraničním skóre, případně MCI a 80 bodů a méně vypovídá o možné demenci. Lze jej využít pro rozpoznání raných stádií kognitivních poruch, například MCI. Na rozdíl od MMSE je časově náročnější, trvá 15 až 45 minut (Bartoš & Hasalíková, 2010).

Dle studie Hummelové-Fanfrdlové a kol. (2009) lze konstatovat, že český překlad Addenbrookského kognitivního testu se jeví nejen jako nový užitečný pro zhodnocení kognitivních deficitů, ale je i dostatečně kvalitním a senzitivním testem pro zachycení demence. V roce 2011 autoři Bartoš, Raisová & Kopeček provedli novelizaci české verze Addenbrookského kognitivního testu (ACE-CZ). Hlavní přínos testu byl spatřen v tom, že i při normálním výsledku MMS lze pomocí ACE-CZ přesto detekovat kognitivní poruchu. Test je proto možné používat u osob s lehkým postižením, s časným stadiem demence nebo u osob s normálním výsledkem v MMSE, které se přesto jeví, že by mohly

mít počínající onemocnění. Jeho užitečnost se také výrazně projevuje u atypických, složitých demenci při diferenciální diagnostice (Bartoš et al. 2011). Studie Beránkové a kol. (2015) poskytuje orientační normy pro českou populaci pro Addenbrookský kognitivní test a nabízí podklad pro vytvoření kvalitních norem za předpokladu navýšení počtu subjektů.

#### **5.1.4 Salomonův 7 minutový screeningový test**

Autorem Sedmiminutového screeningového testu (7MST) je Solomon a kol. (1998), při tvorbě testu se autoři snažili o maximální jednoduchost při zachování diskriminační schopnosti pro odlišení demence od kognitivního deficitu doprovázejícího normální stárnutí (Solomon et al., 1998). 7MST slouží pro zhodnocení více oblastí kognice, využívá nových poznatků v oblasti neuropsychologie, je spolehlivý v rozlišení Alzheimerovy demence a kognitivně intaktních osob, jeho administrace je rychlá a umožňuje administraci zdravotníkem nelékařem (Topinková, Jirák & Kožený, 2002).

7MST zahrnuje baterii 4 neurokognitivních subtestů hodnotících tyto oblasti: orientace, paměť, konstrukční schopnosti a řeč (vyjadřování, slovní plynulost). U validizační studie autorů Topinková a kol. (2002) provedené u 136 geriatrických nemocných, byla potvrzena validita testu pro screening Alzheimerovy demence (AD) se senzitivitou 95 % a specificitou 93 %. Pro svou jednoduchost, vysokou diskriminační schopnost a reprodukovatelnost se tento test může dle autorů validizační studie stát vhodným doplněním klinické praxe v diferenciální diagnostice kognitivních poruch vyššího věku. Nikolai a kol. (2020) uvádí jako výhodu tohoto testu, že obsahuje *subtest vybavení s vodítky*, tzv. Enhanced Cued Test (ECH), což je v současnosti jediný test na paradigma vybavení s vodítky, který je v rozšíření v české klinické praxi. Tento subtest je užitečný při diferenciální diagnostice poruch paměti, zejména k rozlišení poruch paměti hipokampálního typu od poruch nehipokampálního typu.

#### **5.1.5 Test hodin**

Test hodin (CDT) je kognitivní screeningový nástroj, který využívá širokou škálu kognitivních schopností, včetně výkonných funkcí a je rychle a snadno administrovatelný. Postihuje několik kognitivních funkcí současně: prostorovou paměť, zrakově-motorickou koordinaci, exekutivní funkce až po sémantickou paměť a schopnost plánování a soustředění. Předností CDT je komplexnost úlohy v krátkém čase (1–3 min.) bez časové zátěže vyšetřujícího (Bartoš & Hasalíková, 2010).

Studie Shulmana (2000) posuzuje přínos testu pro kognitivní screening podle přesně definovaných kritérií na základě průzkumu Medline a PsycINFO publikovaného v letech 1983–1998. K dispozici je stručné shrnutí všech původních skórovacích systémů a přehled studií. Mezi publikovanými studii je působivá průměrná citlivost (85 %) a specifita (85 %) CDT. Je tak vhodným doplňkem široce používaného a validovaného MMSE a měl by poskytnout významný pokrok v časném zjišťování demence a v monitorování kognitivních změn. Jednoduchý bodovací systém s důrazem na kvalitativní aspekty kreslení hodin by měl maximalizovat jeho užitečnost (Shulman, 2000). Také Rubínová a kol. (2014) hodnotili užitečnost kombinace CDT s MMSE pro detekci pacientů s MCI a zjistili, že kombinace skóre CDT a MMSE skóre zvýšila specifitu (43,8 %), ale nezvýšila citlivost, která zůstala i tak vysoká (85,4 %). Kombinací skóre obou testů došlo k psychometrickému zlepšení (Rubínová et al., 2014).

Mazancová a kol. (2017) analyzovali spolehlivost tří různých skórovacích systémů CDT (Shulman et al., 1986; Babins et al., 2008; Cohen et al., 2000). Zjistili, že věk a úroveň vzdělání mají významný vliv na výkon v CDT a že pohlaví nemá žádný vliv na výkon v CDT. Nakonec všechny tři skórovací systémy rozlišovaly mezi pacienty s MCI a kontrolní skupinou odpovídající věku a vzdělání, systémy Shulman et al. (1986) a Cohen et al. (2000) (oba  $p < 0,001$ ) a mírně nižší diskriminační schopnost ukázal systém Babins et al. (2008) ( $p = 0,012$ ).

### **5.1.6 Škála frontálního chování**

V článku s názvem „*The FAB: A frontal assessment battery at bedside*“ autoři Dubois, Slachevsky, Litvanová a Pillon představili v roce 2000 v časopise *Neurology* Škálu frontálního chování (Frontal Assessment Battery, FAB). FAB je krátkou metodou hodnotící kognitivní i behaviorální funkce spojené s frontálními oblastmi mozku, kterou může používat široký okruh odborníků, a to i u pacientů na lůžku. Škála obsahuje šest subškál: konceptualizace, mentální flexibilita, motorické programování, citlivost vůči interferenci, kontrola inhibice a nezávislost na prostředí (Dubois et al., 2000).

Spolehlivost a platnost testu FAB byla prokázána u pacientů s řadou onemocnění. Test prokázal dobrou diferenciací validitu a spolehlivost při použití u pacientů s Parkinsonovou nemocí (Biundo et al. 2013). Bezdíček a kol. (2017) provedli studii, jejíž cílem bylo posoudit vztah skóre Škály frontálního chování (FAB) k věku a vzdělání a ověřit užitečnost FAB při hodnocení exekutivní dysfunkce u PN ( $n = 41$ ), PN s MCI ( $n = 32$ ) a kontrolní skupiny ( $n = 41$ ). Dle autorů lze FAB doporučit jako platný nástroj pro screening

PN-MCI úrovně I. Kromě toho prokázal spolehlivost pro hodnocení dysfunkce frontálního laloku u pacientů s Alzheimerovou chorobou a u pacientů s frontotemporální demencí (Castignoli et al., 2006). Paviour a kol. (2005) prokázali platnost testu FAB pro stanovení exekutivní dysfunkce u pacientů s PSP.

### **5.1.7 Mattisova škála demence**

Mattisova škála demence (Dementia Rating Scale; DRS2) původně vznikla za účelem stručného a standardizovaného měření kognitivního výkonu pacientů s neurodegenerativním onemocněním (Mattis, 1988). Lucas a kol. (1998) poskytli normy vázané na věk a vzdělání odvozené ze vzorku 623 kavkazských dospělých účastníků se Mayo's Older Americans Normative Studies (MOANS) a tyto normy byly následně převzaty do druhého vydání testu DRS2. Od té doby se DRS2 stala široce používaným nástrojem v oblasti neuropsychologie. Má schopnost posoudit úroveň kognitivních poruch v klinické populaci, rozlišit mezi typy poruch demence a stále častěji se využívá i u jiných neuropsychiatrických onemocněních. (Jurica, Leitten & Mattis, 2001).

Podobně jako původní škála i aktualizovaná škála DRS2 z roku 2001 obsahuje 36 položek a je rozdělena do pěti subškál: pozornost, iniciace/perseverace, konstrukce, koncepce, paměť. Doporučené věkové rozmezí je 56–105 let. Délka administrace je 15–30 minut (Jurica et al., 2001). U pacientů s demencí může zkouška trvat i 30 až 45 minut (Lezak et al., 2012). Podle Věchetové a kol. (2018) se v současné době jedná o jeden z nejrozšířenějších nástrojů měření stupně kognitivního narušení u klinických populací, zejména u pacientů s neurologickým onemocněním, u pacientů s parkinsonským syndromem a u pacientů s neuropsychiatrickým onemocněním či jiným onemocněním způsobujícím demenci.

K dispozici jsou dvě paralelní verze, u PAR, Inc. je k možno zakoupit originální metodu ve formě tužka papír či v podobě softwaru. Úroveň potřebné klasifikace je B. Žádný oficiální český překlad není v současné době k dispozici (PAR, Inc., 1979).

Společnost Movement Disorder Society (MDS) doporučila DRS2 pro standardní hodnocení Parkinsonovy nemoci s demencí (PND) (Dubois et al., 2007) a též pro mírné kognitivní poruchy Parkinsonovy nemoci (PN – MCI) (Litvan et al., 2012). V českém prostředí byla vydána validizační studie s normativními daty (Bezdíček et al., 2015), české normy jsou vázány na vzdělání. Výsledky této studie ukázaly, že czDRS2 je platným nástrojem pro screening PN – MCI s citlivostí 78 % a specificitou 76 %. Výsledky také

podporují konstruktivní validitu testu a diagnostickou rovnocennost v mezikulturním prostředí.

## **5.2 Rešerše studií zkoumajících kognitivní profil zejména u Parkinsonovy nemoci, supranukleární obrny a multisystémové atrofie**

V jedné z dosud největších studií Browna a kol. (2010) v oblasti kognitivního hodnocení progresivní supranukleární obrny (PSP) a multisystémové atrofie (MSA) byly neuropsychologické screeningové testy Škála frontálního chování (FAB) a Mattisova škála demence (DRS2) administrovány 311 pacientům s diagnostikovanou PSP (n = 311) a 372 pacientům s diagnostikovanou MSA (n = 372). Studie stavěla na obecné shodě, že kognitivní porucha je převládajícím aspektem PSP, na rozdíl od MSA. U DRS2 bylo poškození pozorováno u přibližně 57 % pacientů s PSP a u 20 % pacientů s MSA. V první z nich (PSP) bylo poškození v jedné kognitivní doméně pozorováno u 40 % pacientů, přičemž stejný počet pacientů (40 %) vykazovalo zhoršení i ve více kognitivních doménách, zatímco u druhé z nich (MSA) bylo poškození v jedné kognitivní doméně u 28,6 % a ve více kognitivních doménách u 13,5 % pacientů. U testu FAB bylo poškození pozorováno u 62 % pacientů s PSP a 31,8 % pacientů s MSA. Přestože si pacienti s PSP vedli celkově hůře, kognitivní profily obou skupin pacientů v DRS2 nebyly výrazně odlišné, hlavní poškození se objevovalo na subškále Iniclace/Perseverace, zejména ve verbálních položkách u obou onemocnění. Výsledky naznačují vysokou úroveň kognitivního poškození spojeného s PSP, ale také poukazují na srovnatelnou dysfunkci u podstatné části pacientů s MSA. Zdá se, že významná kognitivní porucha hraje velkou roli v diagnóze MSA dokonce i na počátku onemocnění (Brown et al., 2010).

Ve studii provedené Gersteneckerem a kol. (2013), která se zaměřovala pouze na pacienty s PSP (n = 200) vykazovalo 49 % pacientů s PSP celkové poškození v DRS2 a přibližně 85 % vykazovalo zhoršení alespoň v jedné kognitivní doméně. Je zajímavé, že vysoká míra poškození byla pozorována navzdory skóre > 24 v MMSE, což bylo požadavkem pro zařazení do studie. Kognitivní výkon 200 pacientů s PSP byl zkoumán jako v předchozí studii pomocí testů FAB a DRS2. Výsledky naznačují primární dysfunkci exekutivy v testu FAB (74 % pacientů), u 55 % pacientů s PSP bylo patrné narušení v subškále Iniclace/Perseverace DRS2 s mírnějšími potížemi s pamětí, konstrukcí a pojmenováním.

Ve studii Aarslanda a kol. (2003) bylo zkoumáno 60 pacientů s demencí s Lewyho tělísky (DLB), 35 s Parkinsonovou nemocí s demencí (PND), 49 s progresivní supranukleární obrnou (PSP) a 29 s Alzheimerovou chorobou (AD), kteří byli diagnostikováni buď standardizovanými klinickými postupy a kritérii (všichni pacienti s PND a s AD, 76 % pacientů s PSP) nebo pitvou (všichni pacienti s DLB a 24 % pacientů s PSP). Hodnocení kognitivního výkonu bylo provedeno pomocí MMSE. Nebyly nalezeny žádné významné rozdíly mezi dílčími skóry u pacientů s PND a DLB u pacientů s těžkou demencí; u pacientů s mírnou až středně těžkou demencí bylo skóre Koncepce vyšší u PND než u DLB ( $p = 0,03$ ). Ve srovnání s AD měli pacienti s PND a DLB vyšší skóre v subškále Paměť ( $p < 0,001$ ), ale nižší skóre v subškálách Iniclace/Perseverace ( $p = 0,008$ ;  $p = 0,021$ ) a Konstrukce ( $p = 0,009$ ;  $p = 0,001$ ). Pacienti s DLB měli nižší skóre Koncepce ( $p = 0,004$ ). Ve srovnání s PSP měli pacienti s PND a pacienti s DLB nižší skóre Paměti ( $p < 0,001$ ). Lze tedy konstatovat, že kognitivní profily pacientů s DLB a PND byly podobné, ale lišily se od pacientů s AD a PSP (Aarsland et al., 2003).

V roce 2012 Matteau a kolegové vydali studii, která se snažila zdokumentovat platnost DRS2 pro diagnózy Parkinsonova nemoc s mírnou kognitivní poruchou (PN - MCI,  $n = 22$ ) a demence u Parkinsonovy nemoci (PND,  $n = 16$ ). Každá dílčí škála DRS2 a celkové standardní skóre DRS2 bylo porovnáno se skóry zdravých jedinců (KS,  $n = 22$ ). Pacienti s PND si vedli signifikantně hůře než ostatní skupiny v celkovém skóre i ve všech subškálách DRS2 (všechny  $p < 0,05$ ), kromě subškály Pozornost. Pacienti s PN - MCI měli signifikantně nižší celkové skóre než KS a také iniciační/perseverační a paměťové subškály. Optimální mezní skóre pro diagnózu PN - MCI bylo  $\leq 140/144$  a pro PN - D  $\leq 132/144$  (Matteau et al., 2012).

DRS2 byla použita ve studii, kterou opět provedl Matteau a kol. (2011) pro detekci a rozlišení mezi pacienty s amnestickou mírnou kognitivní poruchou (A - MCI,  $n = 22$ ), Parkinsonovou nemocí s MCI (PN - MCI,  $n = 22$ ), Parkinsonovou nemocí s demencí (PND,  $n = 16$ ), Alzheimerovou chorobou (AD,  $n = 22$ ) a zdravými jedinci (KS,  $n = 22$ ). Skupiny s demencí měly celkové standardizované skóre DRS2 horší než KS ve všech pěti subškálách. Pacienti s AD dosáhli u škály Koncepce vyššího skóre než PND a nižšího ve škále Paměť. KS měla výrazně lepší výsledky ve škále Iniclace a Perseverace než PN - MCI a škálu Paměť lepší než A - MCI. Mezi skupinami s MCI nebyl nalezen žádný rozdíl. Z výše uvedeného vyplývá, že je DRS2 pro je vhodný pro screening MCI a demence, ale není dostatečně specifický k rozlišení mezi A - MCI a PN - MCI (Matteau et al., 2011).



Ve studii Rascovské a kol. (2008) byly porovnány dílčí profily DRS2 pacientů s pitevně potvrzenou frontotemporální demencí (FTD; n = 17) a Alzheimerovou chorobou (AD, n = 34). Výsledky ukázaly odlišné kognitivní profily, ve kterých si pacienti s FTD vedli hůře než pacienti s AD v subškálách Iniciaci/Perseverace a Konceptce, zatímco v subškálách Paměť a Konstrukce dosahovali lepších výsledků. Profily subškál správně klasifikovaly 85 % pacientů s AD a 76 % pacientů s FTD. Profily byly sledovány i v podskupině pacientů s mírnou až středně těžkou demencí (celkové skóre DRS2 > nebo = 105) a správně bylo klasifikováno 89 % těchto pacientů. Navíc pacienti s FTD (průměr = 30,0 bodů / rok) klesali rychleji než pacienti s AD (průměr = 14,8 bodů / rok) na celkovém a dílčím skóre DRS2. Tyto výsledky naznačují, že DRS2 může být užitečným doplňkem jiných klinických metod pro rozlišení FTD od AD a ke sledování progresu poruchy (Rascovsky et al., 2008).

Další studie Baka a kol. (2005) porovnávala pomocí testů DRS2 a ACE-R profily kognitivního výkonu u 39 pacientů s progresivní supranukleární obrnou (PSP), 26 pacientů s multisystémovou atrofií (MSA) a 25 s kortikobazální degenerací (CBD) a 30 pacientů s klasickou kortikální demencí, tedy Alzheimerovou chorobou (AD). Kognitivní profil v subtestech ACE-R a DRS2 odlišoval subkortikální nemoci (PSP, MSA a CBD) od sebe navzájem i od AD. Všechny parkinsonské syndromy byly charakterizovány nepřiměřeným zhoršením verbální fluence. Subkortikální nemoci se však lišily ve stupni jazykového, paměťového a zrakového postižení. Autoři Bak a kol. (2005) dospěli k závěru, že podobnosti i rozdíly mezi PSP, MSA a CBD lze detekovat pomocí krátkého klinicky použitelného kognitivního screeningového testu. Schéma kognitivního poškození dle autorů studie pravděpodobně odráží odlišnou patologii, zejména vyšší stupeň kortikálního postižení u PSP a CBD.

U normálních starších dospělých nad 55 let zůstává celkové skóre DRS2 přiměřeně stabilní po dobu jednoho až dvou let, i když skóre každého jednotlivce může během tohoto období kolísat až na jednu standardní odchylku (Smith et al., 1994). Smith a kolegové také uvedli, že poklesy celkového skóre DRS2 o více než 10 bodů jsou vzácné, vyskytují se u méně než 5 % zdravých starších dospělých a měla by jim být věnována pozornost.

Bohužel nebyla nalezena v českých ani zahraničních pramenech studie, která by porovnávala profily kognitivních funkcí u Parkinsonovy nemoci, progresivní supranukleární obrny a multisystémové atrofie souběžně pomocí screeningového testu Mattisova škála demence.

## **EMPIRICKÁ ČÁST**

## 6 Výzkumný problém, cíle a hypotézy

Empirická část práce se věnuje analýze výsledků Mattisovy škály demence (DRS2) mezi diagnózami Parkinsonova nemoc (PN), progresivní suprnukleární obrna (PSP) a multisystémová atrofie (MSA) s přihlédnutím k době vzniku prvních motorických příznaků, v délce progresu onemocnění 1 až 10 let. Tyto diagnózy mají v klinické praxi podobný průběh, který se však liší rychlostí progresu nemoci a rozvojem kognitivní poruchy.

V diferenciální diagnóze je vhodné se vedle posouzení celkové kognitivní výkonnosti zaměřit na povahu obtíží, k čemuž může sloužit zhodnocení kognitivního profilu. Různá onemocnění mají svou podobu kognitivního profilu a posloupnost změn kognitivního stavu (Věchetová et al., 2018) a pomocí srovnání kognitivních profilů můžeme podpořit klinickou diferenciální diagnostiku, která je u těchto onemocnění náročná a přispět tak k nastavení vhodné lékařské péče pro jednotlivé pacienty.

Cílem práce je zejména interpretace kognitivních profilů DRS2 a srovnání jejich trajektorií mezi výše zmíněnými diagnózami, která jsou v prvních fázích onemocnění diagnosticky lehce zaměnitelná.

Předpokládáme, že pacienti s PSP by měli mít celkově nejnižší výsledky v DRS2 oproti pacientům s MSA a PN při zohlednění délky trvání nemoci, a to zejména proto, že exekutivní dysfunkce je důležitou charakteristikou tohoto onemocnění. Projevuje se ve verbální a grafické dysfluenci, v narušeném sekvencování, mentální flexibilitě a obtížném plánování (Grafman, Litvan & Stark, 1995). Kognitivní profil PSP vzhledem k většímu zasažení fronto-subkortikálních okruhů a obtíží s okulomotorikou by měl zasahovat rovněž do více subskórů DRS2 oproti ostatním diagnózám, zejména v oblasti paměti (Pillon et al., 1995, Brown et al., 2010).

Pacienti s PN a MSA by se neměli příliš lišit v celkovém skóru DRS2 (Brown et al., 2010; Pillon et al., 1995, Robbins et al., 1994), ale u pacientů s PN očekáváme vyšší variabilitu výsledků a rovněž hlubší zasažení paměti (Aarsland et al., 2003) na rozdíl od pacientů s MSA vzhledem k typickým odpovědným neuroanatomickým korelátům obou onemocnění (viz. kapitola *Kognitivní aspekty* u jednotlivých onemocnění).

## 6.1 Cíle práce

1. Cílem práce je analýza výsledků screeningového kognitivního testu DRS2 u pacientů s PN, PSP a MSA ve vztahu k délce onemocnění.
2. Sekundárním cílem je porovnat kognitivní profily jednotlivých onemocnění mezi sebou v jednotlivých subškálách testu DRS2 (pozornost, paměť, konstrukce, koncepce, iniciace/perseverace).

## 6.2 Operacionalizované hypotézy

Pro dosažení výše popsaných cílů byly stanoveny následující hypotézy:

**H1: Pacienti s PSP mají nejnižší celkové skóre oproti pacientům s PN a MSA v celkovém skóre DRS2**

(PSP < PN a MSA v celkovém skóre DRS2)

**H2: Pacienti s PSP mají nejnižší skóre oproti pacientů s PN a MSA ve všech dílčích subškálách DRS2**

(PSP < PN a MSA v dílčích subškálách DRS2)

**H3: Pacienti s PN a MSA se neliší v celkovém skóre DRS2**

(PN = MSA v celkovém skóre DRS2)

**H4: Pacienti s PN mají horší výsledky v subškále Paměť DRS2 než pacienti s MSA**

(PN < MSA v subškále Paměť DRS2)

Tabulka 4: Biologické zdůvodnění výzkumných hypotéz studie

	Hypotézy	Biologické zdůvodnění
1	PSP < PN a MSA v celkovém skóre DRS2	Těžká atrofie středního mozku patrná na MR u PSP (Paviour et al., 2006)
2	PSP < PN a MSA ve všech dílčích subškálách DRS2	U PSP větší zasažení fronto-subkortikálních okruhů a obtíže s okulomotorikou (Lezak et al., 2012)
3	PN = MSA v celkovém skóre DRS2	Možná patofyziologická souvislost (Fanciulli & Wenning, 2015)
4	PN < MSA v subškále Paměť	Atrofie v oblasti hippocampu a meziotemporálních struktur (Rektorova et al., 2014) a dysfunkce dopaminegního systému (Cools, 2006) u PN

Zkratky: PN, Parkinsonova nemoc; PSP, progresivní supranukleární obrna; MSA, multisystémová atrofie; DRS2, Mattisova škála demence; MR; magnetická rezonance

## 7 Metodologický rámec a metody získávání dat

Pro účely této studie byl využit kvantitativní design. Účastníci prošli komplexním klinickým vyšetřením zahrnujícím anamnézu, hodnocení funkčních schopností a stav léčby. Pro screening kognitivního deficitu jednotlivých pacientů je doporučena jako jedna ze základních metod Mattisova škála demence (DRS2) (Dubois et al., 2007; Bezdíček et al., 2015; Koevoets, Schmand & Geurtsen, 2018). DRS2 byl administrován vyškolenými psychology v období od roku 2010 do roku 2019 na Neurologické klinice 1. Lékařské fakulty UK a VFN ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze.

### Charakteristika subškál a položek DRS2

Následující subškály jsou popsány dle manuálu DRS2 (Jurica, Leitten & Mattis, 2001).

#### *Pozornost ATT (max. 37 bodů)*

Tato subškála se skládá z 8 sluchově-vizuálních (*max. 19 bodů*) i verbálně-neverbálních (*max. 18 bodů*) úkolů, které vyšetřují pozornost, obsahují opakování číselné řady, uposlechnutí pokynu, čtení, přiřazování shodných obrázků nebo počítání písmen.

#### *Iniciace/Perseverace I/P (max. 37 bodů)*

Tato subškála se skládá z 11 úkolů. Položky zjišťující iniciativní chování a perseveraci. Tvořeny jsou verbálními úkoly: opakování slabik, verbální fluence, kde má testovaný jmenovat zboží v supermarketu nebo druhy oblečení (*max. 30 bodů*) a motorickými úkoly: střídání odlišných pohybů rukou, střídání vzoru v kresbě (*max. 7 bodů*).

#### *Konstrukce CONST (max. 6 bodů)*

Subškála je tvořena 6 úkoly. U položek testujících kresbu je úkolem obkreslit obrazce kombinující čtverec a kosočtverec, nebo v případě neúspěchu, nakreslit kosočtverec a čtverec samostatně, poté následuje kresba čtyř různě vzdálených čar a nakonec položka, kde se má účastník testování podepsat.

#### *Koncepce CONCEPT (max. 39 bodů)*

Tato subškála hodnotí schopnost abstrakce, to znamená najít podobnosti a detekovat rozdíly mezi verbálními a vizuálními podněty. Subškála se skládá ze 6 úkolů, které se věnují jak

verbálním, tak neverbálním abstrakcím. Obdobné jako u Wechslerova testu (podobnosti, indukce, rozdíly atd.).

#### *Paměť MEM (max. 25 bodů)*

Subškála se skládá z 5 úkolů. Zkoušky paměti se týkají vybavení přečtené pětislovní věty (*max. 7 bodů*), orientace časem a místem (*max. 9 bodů*) a rozpoznání slov (*max. 5 bodů*) a rozpoznávání obrázků (*max. 4 body*).

Zajímavou vlastností tohoto testu je, že místo toho, aby se položky předkládaly ve vzestupném pořadí obtížnosti, je nejtěžší položka uvedena jako první (kromě číselných položek). Vzhledem k tomu, že nejtěžší položky na stupnici hodnocení demence jsou v kapacitě většiny zdravých starších osob, může toto pořadí položek šetřit čas. Zdravý člověk by například musel vysvětlit pouze první tři položky části Podobnosti v subškále Koncepce, další snazší položky by byly v této části přeskočeny (Lezak et al., 2012).

#### **Skórování**

Při skórování se sečtou body v pěti kognitivních oblastech - pozornost, iniciace a perseverace, konstrukce, koncepce a paměť. Počet bodů, který se má testovanému udělit, je vždy uveden pod konkrétní položkou. Maximální celkové skóre je 144 bodů. Skóre je následně porovnáno s normativními tabulkami, které jsou odvozené ze studie Mayo's Older Americans Normative Studies (Lucas et al. 1998). Za hraniční (cut off) celkové skóre napříč věkem je považováno 123 bodů, u subškály Pozornost 32 bodů (max. 37), u subškály Iniciace a perseverace 29 bodů (max. 37), u subškály, Konstrukce 4 body (max. 6), u subškály Koncepce 32 bodů (max. 39) a u subškály Paměť 19 bodů (max. 25). DRS2 dokáže dobře rozlišit jedince s mírnou demencí od jedinců se středně těžkou demencí (Mattis, 1988). Bezdíček a kol. (2015) v české normativní studii jako optimální hraniční mez při detekci Parkinsonovy nemoci s mírnou kognitivní poruchou (PN – MCI) stanovili skóre  $\leq 139$ . Skóre v jednotlivých škálách, které by rozlišilo pacienty s PN od pacientů s PSP či s MSA nebylo doposud v žádné studii popsáno. Manuál (Jurica, Leitten & Mattis, 2001) obsahuje přehled klinických studií, které se pomocí DRS2 zabývaly hodnocením kognice u demence Alzheimerova typu, vaskulární demence, Huntingtonovy nemoci, mentální retardace, schizofrenie, HIV a AIDS a PN.

## **7.1 Etika výzkumu**

S autorkou diplomové práce byla ve Všeobecné fakultní nemocnici podepsána Smlouva o zabezpečení odborné praxe studentů, ve které se zavázala dodržovat veškeré právní a etické předpisy. Studie byla schválena etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Všichni účastníci byli seznámeni s průběhem testování a podepsali informovaný souhlas. Test byl administrován v neuropsychologických laboratorních podmínkách vyškolenými a zkušenými neuropsychology (Mgr. et Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D. a doc. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.).

## **7.2 Charakteristika výzkumného souboru**

Účastníci výzkumu jsou pacienti Neurologické kliniky, 1. Lékařské fakulty a Všeobecné a fakultní nemocnice v Praze. Všichni účastníci byli vyšetřeni neurologem specializujícím se na extrapyramidové poruchy a byla jim stanovena pravděpodobná diagnóza. Klinický soubor obsahuje celkem 76 pacientů a je tvořen pacienty s Parkinsonovou nemocí ( $n = 36$ ) s progresivní supranukleární obrnou ( $n = 24$ ) a multisystémovou atrofií ( $n = 16$ ). Ve výzkumném souboru je celkem 48 mužů (63,2 %) a 28 žen (36,8 %). Průměrný věk účastníků je 61,6 let (min. 39 let; max. 80 let;  $SD = 8,92$ ). Do výzkumu byli zahrnuti pacienti s délkou progresse onemocnění od 1 do 10 let, průměrná délka onemocnění výzkumného souboru je 5,6 let. Budeme-li brát v potaz vždy nejvyšší možnou hranici délky vzdělání mimo VŠ, průměrná délka vzdělání výzkumného souboru je přibližně 13 let. Demografické údaje výzkumného souboru detailněji popisuje tabulka níže (Tabulka 5).



Tabulka 5: Demografické údaje výzkumného souboru

<b>Demografické údaje</b>				
Počet	Celkem	PN	PSP	MSA
	76	36	24	16
<b>Věk</b>				
Průměr	61,6	58	67,6	60,6
Medián	61,5	58	67,5	60,5
Modus	60	60	67	67
SD	8,9	9,3	5,7	8,7
Minimum	39	39	56	46
Maximum	80	80	78	77
<b>Pohlaví</b>				
Ženy	28	11	9	8
Muži	48	25	15	8
<b>Dosažené vzdělání</b>				
Základní	5	2	2	1
Středoškolské	15	4	6	5
Středoškolské s maturitou	38	23	12	3
Vysokoškolské	17	6	4	7
<b>Délka progresu</b>				
Průměr	5,6	7,5	3,8	4,3
Medián	9	8	3	4
Modus	3	10	3	4
SD	2,8	2,3	2,1	1,9
Minimum	1	1	1	2
Maximum	10	10	9	8

Základní vzdělání, 8 – 9 let; SOU, středoškolské vzdělání, 11 – 12 let; SŠ, středoškolské vzdělání s maturitou, 12 – 13 let; vysokoškolské vzdělání, 16 let a více; SD, směrodatná odchylka

## 8 Metody zpracování a analýza dat

Data byla nejprve zanesena do datové matice vytvořené v programu Excel Microsoft. Následně byly veškeré statistické analýzy provedeny statistickým softwarem IBM SPSS 25. Posouzení normality dat bylo provedeno pomocí testu Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testu a histogramů jednotlivých proměnných.

Tabulka 6: Testy normálního rozložení zkoumaných proměnných

Testy normality				
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		Shapiro-Wilk	
	Df	Sig.	Df	Sig.
vzdělání	76	,000	76	,000
pohlaví	76	,000	76	,000
<b>věk</b>	<b>76</b>	<b>,200*</b>	<b>76</b>	<b>,729</b>
délka progresu	76	,001	76	,000
diagnóza	76	,000	76	,000
DRS2 CS	76	,002	76	,007
pozornost	76	,000	76	,000
iniciace	76	,000	76	,000
konstrukce	76	,000	76	,000
koncepce	76	,000	76	,000
paměť	76	,000	76	,000

\* Dolní mez skutečné signifikance

a. Lilliefors úprava signifikance

Zkratky: DRS2 CS, Mattisova škála demence celkový skóre; dgn, diagnóza

Hodnoty vyšší než 0,05 indikují normalitu

Z výše uvedených výpočtů normálního rozložení vyplývá, že normální rozložení můžeme nalézt pouze u proměnné věk ( $p = 0,2$ ;  $p = 0,729$ ), proto se v následující analýze přikláníme k využití neparametrických testů, konkrétně Kruskal-Wallisovu testu, který je neparametrickou alternativou k jednorozměrné analýze rozptylu mezi skupinami a umožňuje porovnat skóre spojité proměnné tří a více skupin. U celkového skóre

a některých subškál, kde byl pomocí Kruskal-Wallisova testu nalezen statisticky významný rozdíl mezi proměnnými, byl následně proveden post hoc test, konkrétně Bonferroniho korekce. Ta spočívá v tom, že hladinu  $\alpha$  (0,05) vydělíme počtem dílčích testů statistických hypotéz, které prováníme (Field, 2018), v našem případě máme tři skupiny diagnóz. Hladina významnosti po Bonferroniho korekci je 0,017.

### 8.1.1 Celkové skóre DRS2

Nejnižší celkové skóre (CS) DRS2 bylo naměřeno 114 bodů, nejvyšší 144 bodů, což je nejvyšší možný počet získaných bodů. Mezi všemi třemi skupinami diagnóz byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl ( $sig. = 0,000$ ,  $p < 0,05$ ). Dále je patrný statisticky signifikantní rozdíl v CS mezi diagnózami PSP a PN ( $sig. = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ) a dále mezi diagnózami PSP a MSA ( $sig. = 0,027$ ;  $p < 0,05$ ). Mezi diagnózami MSA a PN naopak žádný statisticky signifikantní rozdíl nalezen nebyl ( $sig. = 0,272$ ,  $p < 0,05$ ). Po provedení Bonferroniho korekce pro párové srovnávání<sup>a</sup> lze na nové hladině významnosti ( $p < 0,017$ ) prokázat statisticky významný rozdíl pouze mezi diagnózami PSP a PN.

Tabulka 7: Celkové skóre DRS2 u jednotlivých skupin diagnóz

CS DRS2					
Skupiny diagnóz	Test Stat.	SE	Std. Test Stat.	Sig.	Adj. Sig. <sup>a</sup>
PSP - MSA	-15,760	7,111	-2,216	<b>,027</b>	,080
<b>PSP - PN</b>	23,035	5,806	3,967	<b>&lt; ,001</b>	<b>,000</b>
MSA - PN	7,274	6,620	1,099	,272	,816

Každý řádek testuje nulovou hypotézu, že rozdělení skupin jsou stejná

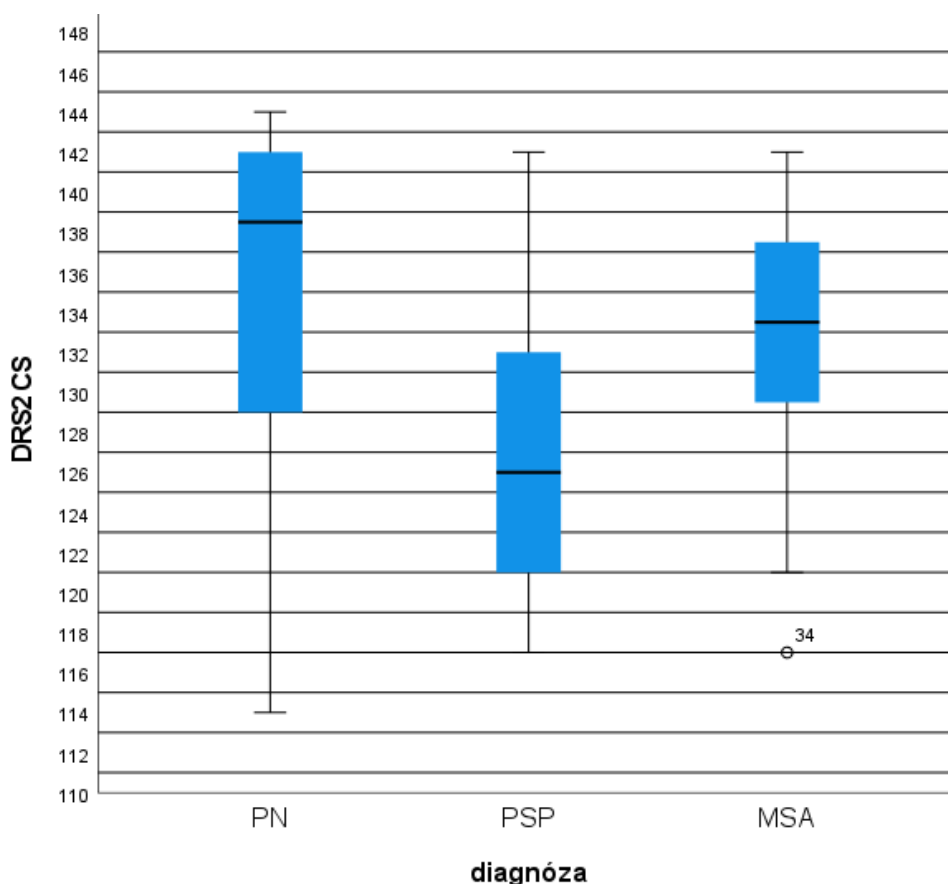
Zobrazeny jsou asymptotické významnosti (2stranné testy)

Hladina významnosti je  $< 0,05$

a. Hodnoty významnosti byly upraveny Bonferroniho korekce pro párové srovnávání (0,017)

Skupina pacientů s PN zaznamenala vyšší střední hodnotu ( $Md = 138,5$ ), skupina pacientů s MSA zaznamenala střední hodnotu ( $Md = 133,5$ ) a skupina pacientů s PSP zaznamenala nejnižší střední hodnotu ( $Md = 126$ ) celkového skóre DRS2.

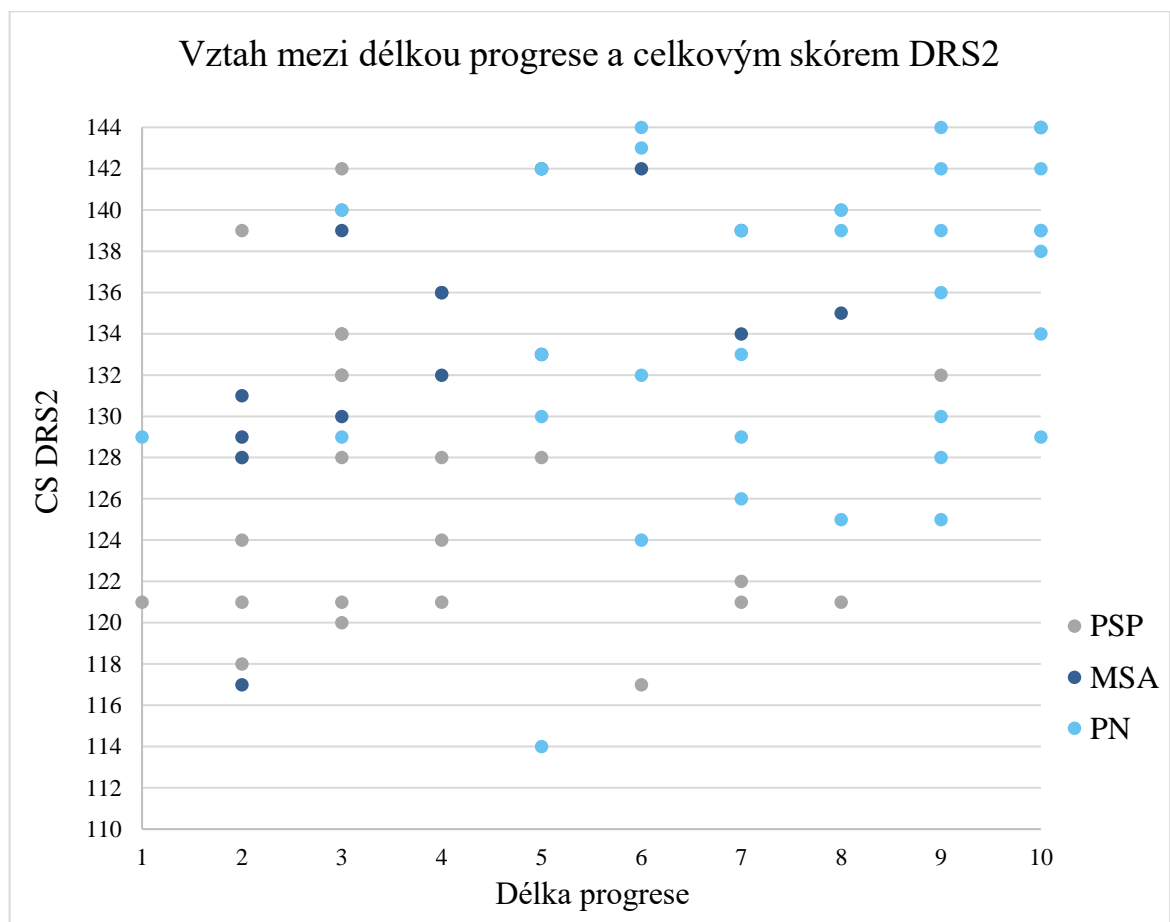
Graf 1: Krabicový graf srovnání celkových skóre DRS2



Maximálního počtu bodů (144) dosáhlo celkem 5 pacientů, všichni mají diagnostikovanou Parkinsonovu nemoc a všichni jsou mužského pohlaví s délkou progresu 6 – 10 let. Naopak nejnižší naměřené celkové skóre bylo 114 bodů (pacient s PN), pásma 114 – 120 bodů dosáhlo celkem 5 pacientů (PN = 1; PSP = 3; MSA = 1). Celková průměrná délka progresu výzkumného souboru je 5,64 let; SD= 2,79). Průměrná délka progresu u pacientů s PN je 7,47 let, u pacientů s PSP je to 3,83 let a průměrná délka progresu u pacientů s MSA je 4,25 let. Vzájemný vztah mezi dobou trvání onemocnění a CS DRS2 byl testován na základě výše zmíněných testů normality pomocí Spearmanova korelačního koeficientu, nebyl však nalezen žádný statisticky signifikantní vztah mezi délkou progresu všech diagnóz a CS DRS2 (*sig.* = 0,289;  $p < 0,05$ , Příloha č. 1). Pokud se podíváme na bodový graf (Graf 2) znázorňující CS DRS2 pacientů s PN, MSA a PSP s možnou kognitivní poruchou při různých dobách trvání onemocnění zjistíme, že trvání nemoci a stádium kognitivní dysfunkce spolu souvisí jen částečně, což odráží různé rychlosti progresu onemocnění. Pacienti s PN žijí průměrně 10–15 let od prvních příznaků nemoci (Lezak et al., 2012).

Podle Aarslanda a kol. (2003) se kognitivní deficit u PN rozvíjí u většiny pacientů postupně do syndromu demence do osmi let od začátku onemocnění (až u 78 % pacientů). U pacientů s MSA dochází k neustupujícímu zhoršování motorických a nemotorických příznaků průměrně během deseti let s rychlejší progresí na počátku onemocnění (Graf 2) (Wenning et al., 2013), existuje však agresivní varianta, kdy délka života je kratší než tři roky a longitudinální varianta s delší dobou přežití (Petrovic et al., 2012). Progrese u PSP obvykle nastává poměrně rychle a neúprosně (Apetauerova et al., 2016), kognitivní dysfunkce na začátku onemocnění je patrná na bodovém grafu (Graf 2), nemoc končí smrtí většinou od šesti do devíti let od stanovení diagnózy (O'Sullivan et al., 2008).

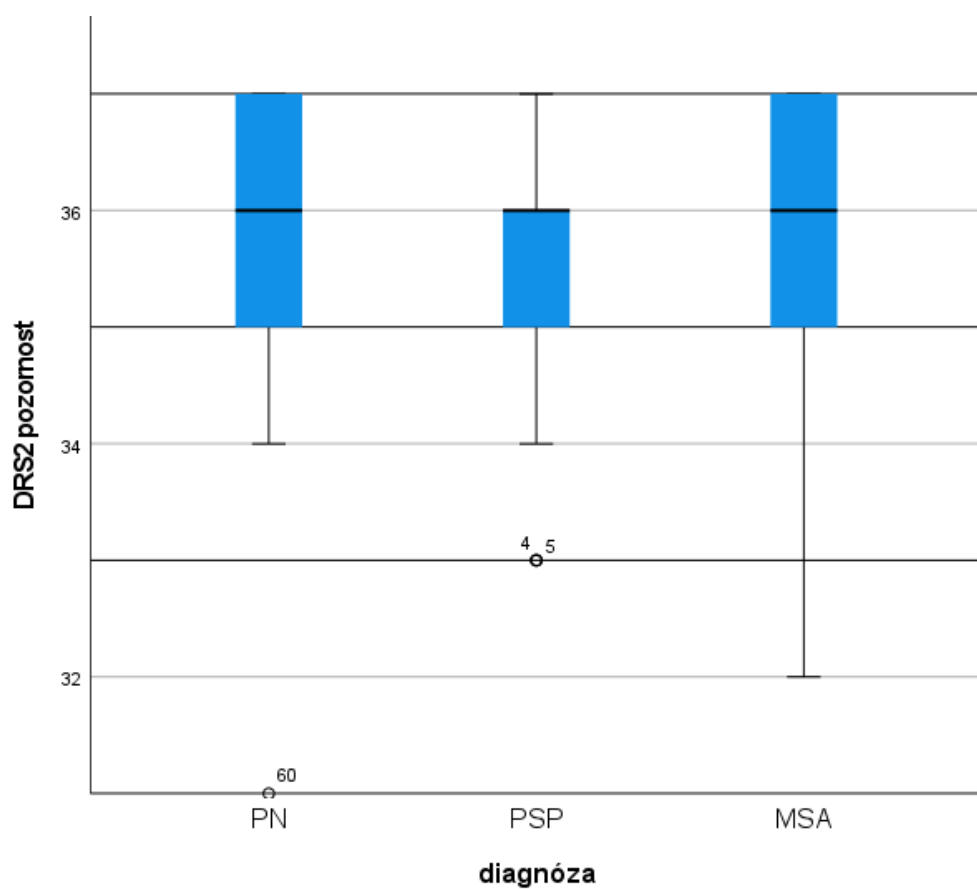
Graf 2: Vztah délky progresu a celkového skóru DRS2



### 8.1.2 Skóre subškály Pozornost

Vícenásobné srovnání nebylo provedeno, protože test neprokázal významné rozdíly mezi skupinami diagnóz v subškále Pozornost ( $sig. = 0,276$ ,  $p < 0,05$ ). Střední hodnota skóre je u všech skupin diagnóz totožná ( $Md = 36$ ). Minimální naměřený skór: PN = 31; PSP = 33; MSA = 32; maximální naměřený skór u všech skupin diagnóz byl 37 bodů, což je nejvyšší možný počet získaných bodů v této subškále.

Graf 3: Krabicový graf srovnání skóre subškály Pozornost



### 8.1.3 Skóre subškály Iniciale/Perseverace

Je patrný statisticky signifikantní rozdíl v subškále Iniciale/Perseverace mezi diagnózami PSP a PN (*sig.* = 0,000;  $p < 0,05$ ) a dále mezi diagnózami PSP a MSA (*sig.* = 0,036;  $p < 0,05$ ). Mezi diagnózami MSA a PN žádný statisticky signifikantní rozdíl nalezen nebyl (*sig.* = 0,099,  $p < 0,05$ ). Po provedení Bonferroniho korekce pro párové srovnávání<sup>a</sup> lze na nové hladině významnosti prokázat statisticky významný rozdíl pouze mezi diagnózami PSP a PN (*sig.* = 0,000;  $p < 0,017$ ).

Tabulka 8: Skóre subškály Iniciale

Subškála Iniciale DRS2					
Skupiny diagnóz	Test Stat.	SE	Std. Test Stat.	Sig.	Adj. Sig. <sup>a</sup>
PSP - MSA	-14,781	7,061	-2,093	<b>,036</b>	,109
<b>PSP - PN</b>	25,625	5,766	4,444	<b>&lt; ,001</b>	<b>,000</b>
MSA - PN	10,844	6,574	1,650	,099	,297

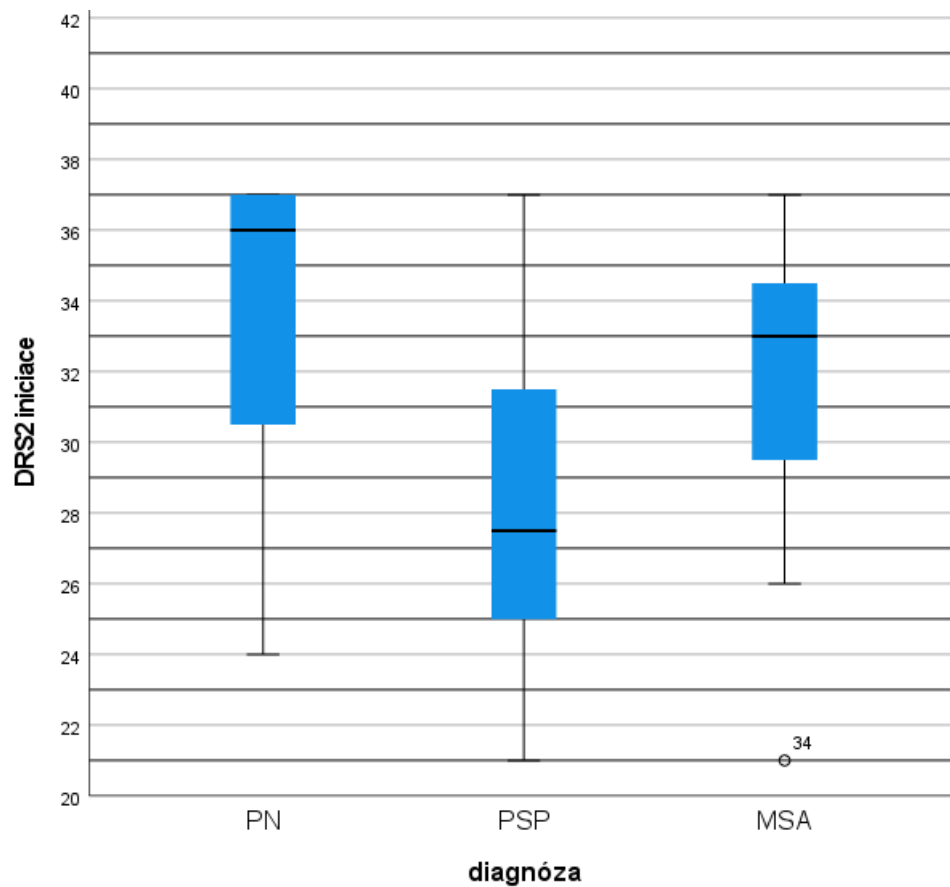
Každý řádek testuje nulovou hypotézu, že rozdělení skupin jsou stejná

Zobrazeny jsou asymptotické významnosti (2stranné testy)

Hladina významnosti je  $< 0,05$

a. Hodnoty významnosti byly upraveny Bonferroniho korekce pro párové srovnávání (0,017)

Graf 4: Krabicový graf srovnání skóre subškály Iniclace/Perseverace



Skupina pacientů s PN zaznamenala vyšší střední hodnotu než ostatní diagnózy u škály Iniclace/Perseverace ( $Md = 36$ ); skupina pacientů s MSA zaznamenala střední hodnotu  $Md = 33$  a skupina pacientů s PSP zaznamenala nejnižší střední hodnotu ( $Md = 27,5$ ). Maximální počet bodů v této subškále je 37.



#### 8.1.4 Skóre subškály Konstrukce

Je patrný statisticky signifikantní rozdíl v subškále Konstrukce mezi diagnózami PSP a PN ( $sig. = 0,003$ ;  $p < 0,05$ ). Po provedení Bonferroniho korekce pro párové srovnávání<sup>a</sup> lze na nové hladině významnosti prokázat statisticky významný rozdíl mezi diagnózami PSP a PN ( $sig. = 0,008$ ;  $p < 0,017$ ). Mezi diagnózami MSA a PN ( $sig. = 0,148$ ,  $p < 0,05$ ) a dále mezi diagnózami PSP a MSA ( $sig. = 0,265$ ;  $p < 0,05$ ) žádný statisticky signifikantní rozdíl nalezen nebyl.

Tabulka 9: Skóre subškály Konstrukce

Subškála Konstrukce DRS2					
Skupiny diagnóz	Test Stat.	SE	Std. Test Stat.	Sig.	Adj. Sig. <sup>a</sup>
PSP - MSA	-6,812	6,116	-1,114	,265	,796
<b>PSP - PN</b>	15,049	4,994	3,013	<b>,003</b>	<b>,008</b>
MSA - PN	8,236	5,694	1,447	,148	,444

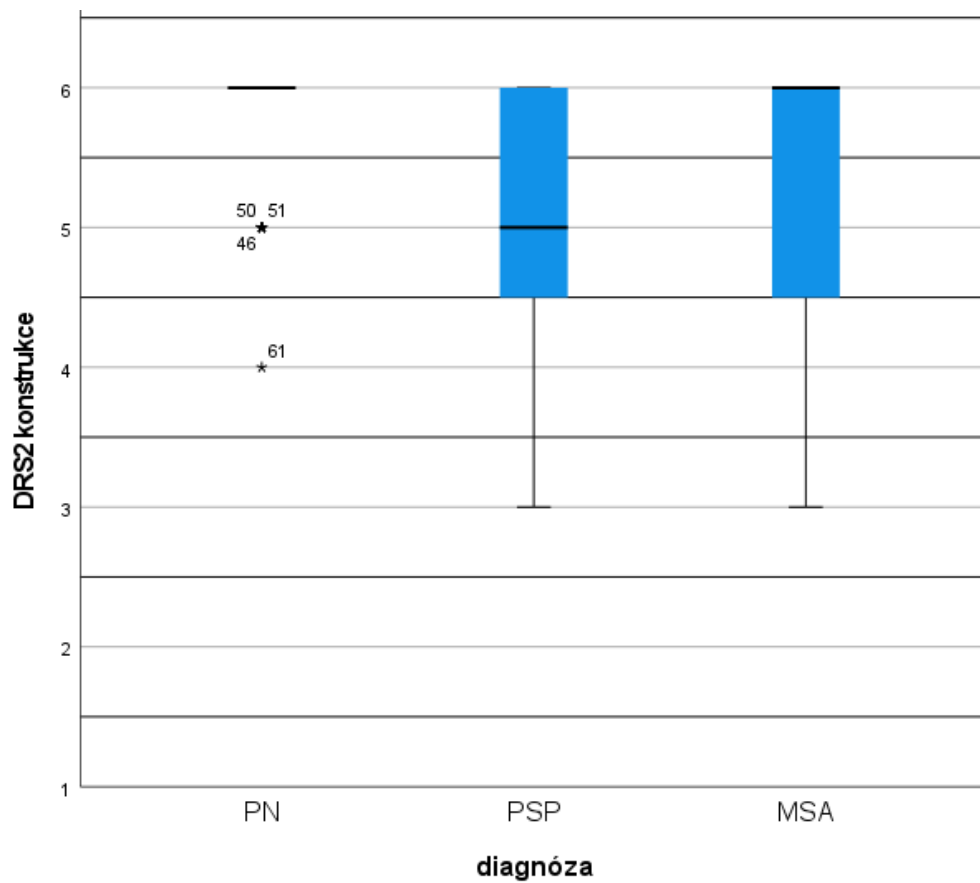
Každý řádek testuje nulovou hypotézu, že rozdělení skupin jsou stejná

Zobrazeny jsou asymptotické významnosti (2stranné testy)

Hladina významnosti je  $< 0,05$

a. Hodnoty významnosti byly upraveny Bonferroniho korekce pro párové srovnávání (0,017)

Graf 5: Krabicový graf srovnání skóre subškály Konstrukce

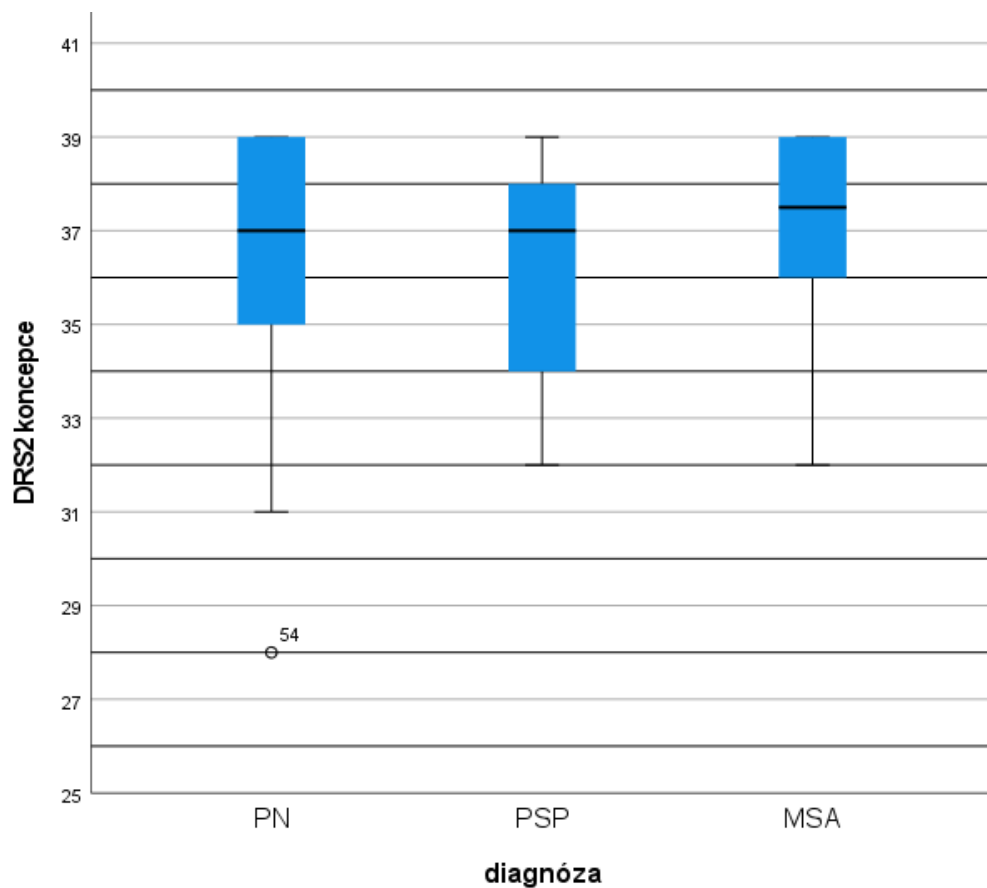


Střední hodnoty u jednotlivých diagnóz škály Konstrukce jsou následující: PN = 6; MSA = 6; PSP = 5. Maximální možný skóre v subškále Konstrukce je 6 bodů.

### 8.1.5 Skóre subškály Koncepce

Vícenásobné srovnání nebylo provedeno, protože test neprokázal významné rozdíly mezi skupinami diagnóz v subškále Koncepce ( $sig. = 0,255$ ,  $p < 0,05$ ). Střední hodnota se pohybuje v rozmezí  $Md = 37 - 37,5$  u všech skupin jednotlivých diagnóz. Minimální naměřený skór byl u pacientů s PN = 28; s PSP = 32 a s MSA = 32; maximální naměřený skór u všech skupin diagnóz byl 39 bodů, to odpovídá maximálnímu možnému počtu bodů této subškály.

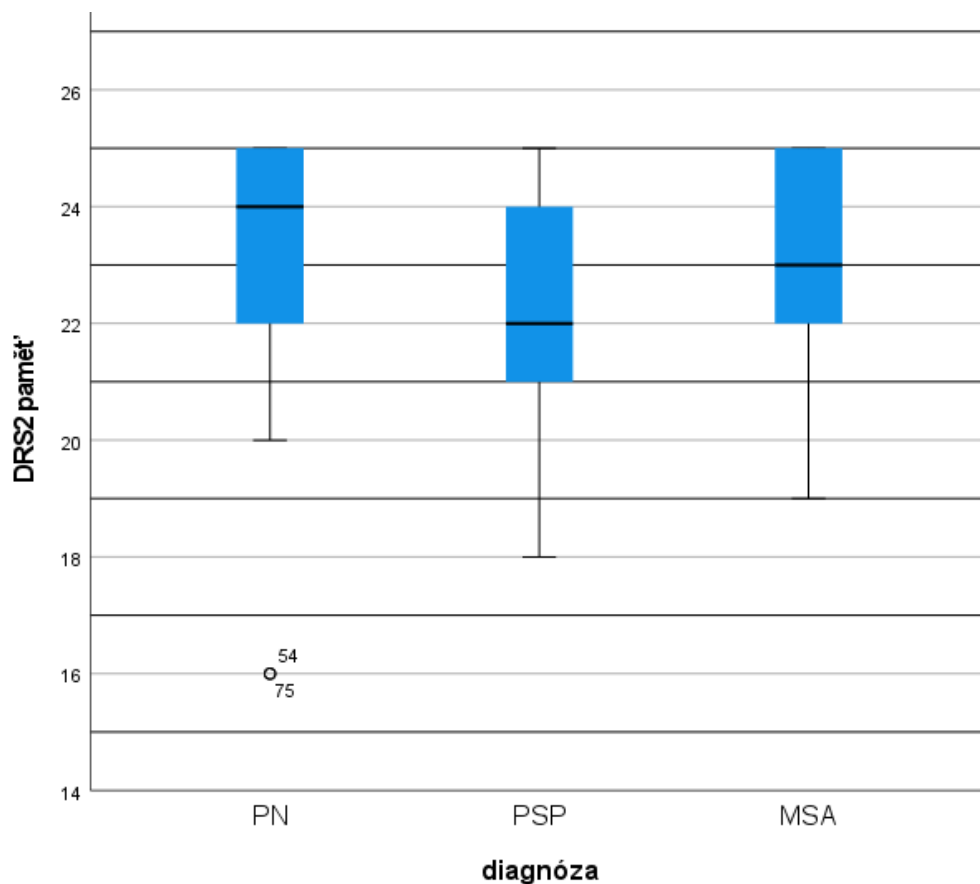
Graf 6: Krabicový graf srovnání skórů subškály Koncepce



### 8.1.6 Skóre subškály Paměť

Vícenásobné srovnání nebylo provedeno, test opět neprokázal významné rozdíly mezi skupinami diagnóz v subškále Paměť ( $sig. = 0,151, p < 0,05$ ). Střední hodnoty u jednotlivých diagnóz subškály Paměť jsou následující: PN = 24; MSA = 23; PSP = 22. Minimální naměřený skór byl u pacientů s PN = 16; s PSP = 18 a s MSA = 19; maximální naměřený skór u všech skupin diagnóz byl 25 bodů, tento počet odpovídá maximálnímu možnému skóru v subškále Paměť.

Graf 7: Krabicový graf srovnání skóre subškály Paměť



### 8.1.7 Shrnutí platnosti operacionalizovaných hypotéz

Níže uvedená tabulka popisuje znění stanovených hypotéz a stručně shrnuje statistické výsledky spolu s vyjádřením o platnosti daných hypotéz.

Tabulka 10: Stručné statistické výsledky a vyjádření ke stanoveným hypotézám

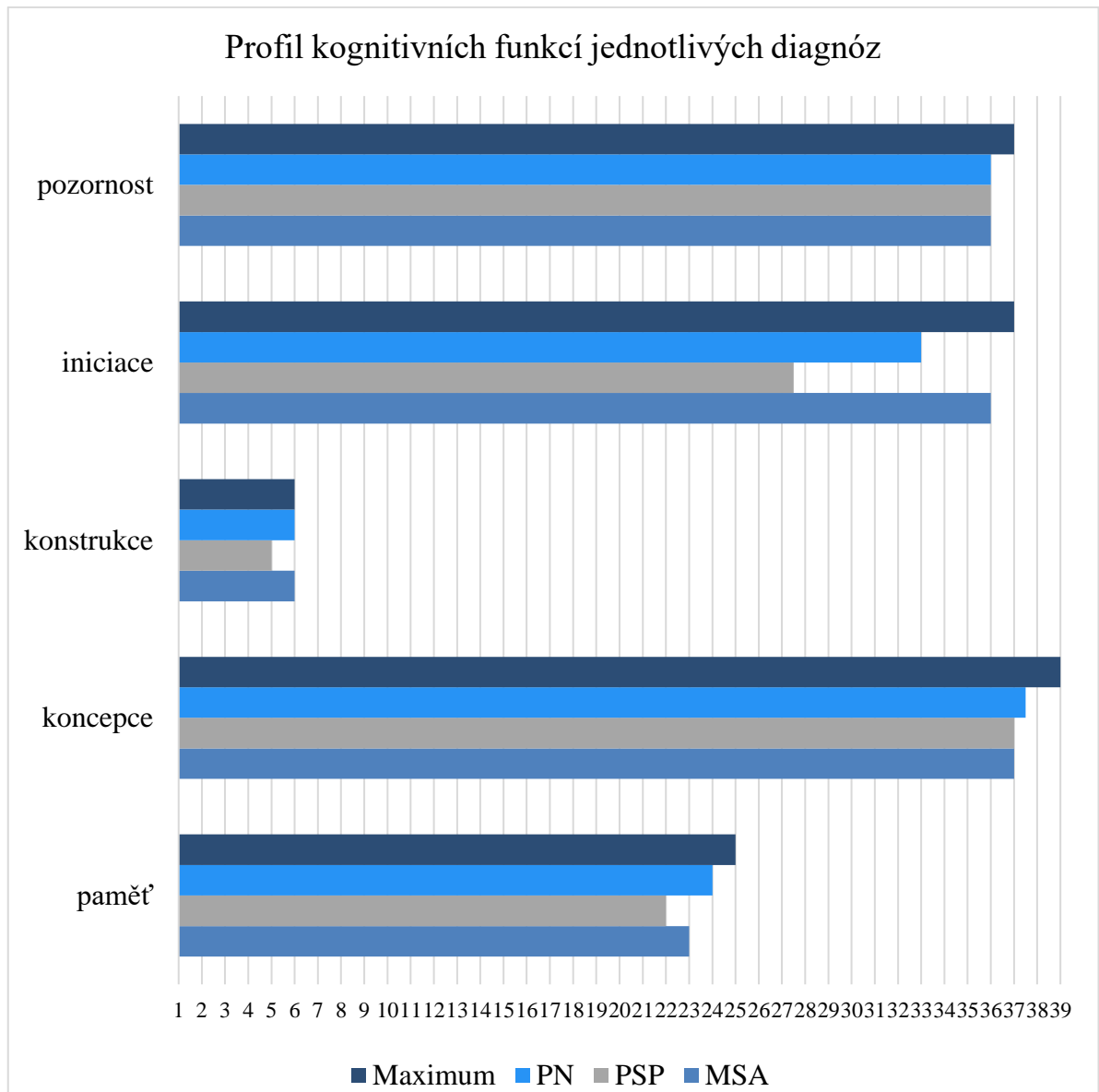
	Hypotéza	Výsledek	Vyjádření
H 1	Pacienti s PSP mají nejnižší celkové skóre oproti pacientům s PN a MSA v celkovém skóre DRS2	<p><math>p = 0,000 (&lt; 0,05)</math></p> <p>PSP – PN: <math>p = 0,000 (&lt; 0,017)^*</math></p> <p>PSP – MSA: <math>p = 0,027 (&lt; 0,05)</math>;</p> <p><math>p = 0,080 (&gt; 0,017)^*</math></p> <p>Md = 126 (PSP) &lt; Md = 138,5 (PN); Md = 133,5 (MSA)</p>	<b>Přijímáme</b>
H 2	Pacienti s PSP mají nejnižší skóre oproti pacientů s PN a MSA ve všech dílčích subškálách DRS2	<p>Pozornost <math>p = 0,276 (&gt; 0,05)</math></p> <p>Iniciace/Perseverace <math>p &lt; 0,001 (&lt; 0,05)</math></p> <p>Konstrukce <math>p = 0,01 (&lt; 0,05)</math></p> <p>Koncepce <math>p = 0,255 (&gt; 0,05)</math></p> <p>Paměť <math>p = 0,151 (&gt; 0,05)</math></p>	<b>Zamítáme</b>
H 3	Pacienti s PN a MSA se neliší v celkovém skóre DRS2	$p = 0,816 (> 0,017)^*$	<b>Přijímáme</b>
H 4	Pacienti s PN mají horší výsledky v subškále Paměť DRS2 než pacienti s MSA	$p = 0,151 (> 0,05)$	<b>Zamítáme</b>

\* provedení Bonferroniho korekce, která zamítá nulovou hypotézu ve chvíli, kdy je její p-hodnota menší nebo rovna hodnotě  $\alpha/m$ , kde  $\alpha$  je zvolená hladina testu (v našem případě 0,05) a  $m$  počet zároveň provedených dílčích testů (v našem případě 3); p-hodnota se tedy rovná  $(0,05/3)$ ;  $p = 0,017$

### 8.1.8 Kognitivní profil jednotlivých diagnóz dle DRS2

Test DRS2 je rozložený do pěti subškál (pozornost, iniciace/perseverace, konstrukce, koncepce a paměť). Následující graf (Graf 8) názorně zobrazuje kognitivní profil, tedy maximální hodnoty subškál a střední hodnoty (mediány) jednotlivých subškál u tří skupin diagnóz (PN, PSP a MSA). Z grafu můžeme vyčíst, že výsledky neprokázaly, že by se výkon všech skupin pacientů lišil v subškálách Pozornost (Md = 36), Koncepce (Md = 37 – 37,5) a Paměť (Md = 22 – 24). Grafické znázornění středních hodnot tak potvrzuje již výše uvedené, nebyly nalezeny žádné statisticky signifikantní rozdíly v těchto subškálách. Největší rozdíl středních hodnot je patrný v subškále Iniciale/Perseverace. Nejlepšího výsledku dosáhli pacienti s MSA (Md = 36), následují pacienti s PN (Md = 33) a nejnižšího výsledku dosáhli pacienti s PSP (Md = 27,5). V subškále Koncepce si opět nejhůře vedla skupina pacientů s PSP (Md = 5). Statisticky významný rozdíl v této subškále byl prokázán pomocí Kruskal-Wallisova testu a po Bonferroniho korekci pouze u skupin pacientů s PSP a PN (Md = 6). Z grafu je patrné, že pacienti s PSP dosahují celkově horších výsledků než pacienti s PN a MSA, ovšem ne napříč všemi kognitivními doménami DRS2.

Graf 8: Střední hodnoty celkového skóre DRS2 u jednotlivých diagnóz



## 9 Diskuse výsledků

Vyšetření kognitivních funkcí u extrapyramidových onemocnění není jednoduché, ale existuje několik screeningových metod, které dokážou kognitivní deficit zachytit. Jednou z nich je právě Mattisova škála demence (DRS2), která testuje více kognitivních oblastí a dokáže nejen určit míru postižení, ale i kognitivní profil. DRS2 dle Browna a kol. (2010) poskytuje komplexnější hodnocení kognitivních funkcí než MMSE (Folstein & McHugh, 1975) a FAB (Dubois et al., 2000) s širším rozsahem možného skóre (maximální skóre 144). Obsahuje samostatné indexy pro paměť (vizuální, slovní a celková), pozornost (vizuální, slovní a celková), iniciaci a perseveraci (verbální, motorická a celková) a obsahuje též konstrukci a konceptualizaci. MMSE není určen pro zjištění kognitivního profilu a hodnotí pouze orientaci, rozsah pozornosti, počítání, paměť a řeč. V praxi je časté, že se MMSE doplňuje o senzitivnější testy k zachycení poruchy exekutivních funkcí (Dubois et al., 2007). FAB je navržen tak, aby poskytoval stručné hodnocení exekutivní kognitivní poruchy spojené s dysfunkcí frontostriatálního systému (Dubois et al., 2000), proto je škála vhodná zejména pro hodnocení dysfunkce frontálního laloku u pacientů s Alzheimerovou chorobou a u pacientů s frontotemporální demencí (Castignoli et al., 2006) či ke stanovení exekutivní dysfunkce u pacientů s progresivní supranukleární obrnou (Paviour et al., 2005), ale stejně jako MMSE neposkytuje kompletní profil kognitivních funkcí. Pro screening kognitivního deficitu je u pacientů s poruchami hybnosti doporučena jako jedna ze základních metod DRS2 (Dubois et al., 2007; Bezdíček et al., 2015; Koevoets, Schmand & Geurtsen, 2018) a je též doporučeným nástrojem pro PN – MCI první úrovně (Litvan et al., 2012). Proto byla do naší studie tří různých neurodegenerativních onemocnění a jejich kognitivního deficitu zvolena právě DRS2.

Cílem této studie byla zejména analýza výsledků DRS2 u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN), progresivní supranukleární obrnou (PSP) a multisystémovou atrofií (MSA) a následná interpretace kognitivních profilů DRS2 a srovnání jejich trajektorií mezi výše zmíněnými diagnózami, která jsou v prvních fázích onemocnění diagnosticky lehce zaměnitelná.

Studie se účastnilo celkem 76 pacientů, soubor je tvořen pacienty s Parkinsonovou nemocí (n = 36) s progresivní supranukleární obrnou (n = 24) a multisystémovou atrofií (n = 16). V DRS2 je maximální počet dosažených bodů 144. Pokud dle české normativní studie czDRS2 provedené Bezdíčkem a kol. (2015) vezmeme u celkového skóre DRS2 jako



mezní hranici (cut off skóre)  $\leq 139$  bodů, zjistíme, že v normě kognitivního výkonu je celkem 17 pacientů (22 %), z toho 13 pacientů s PN, 2 pacienti s PSP a 2 s MSA. Celkové kognitivní poškození bylo zjištěné přibližně u 64 % pacientů s PN, u 92 % pacientů s PSP a u 88 % pacientů s MSA. Ve studii Browna a kol. (2010) bylo celkové kognitivní poškození pozorováno přibližně u 57 % pacientů s PSP a u 20 % pacientů s MSA při méně přísném cut off skóre DRS2  $\leq 125$  bodů. Pro srovnání ve studii Matteau a kol. (2012) bylo optimální mezní skóre DRS2 pro diagnózu PN - MCI  $\leq 140/144$  a pro PN - D  $\leq 132/144$ . Je třeba zmínit skutečnost, že námi navrhované mezní celkové skóre DRS2 může způsobit vysokou míru falešných pozitiv. Proto se doporučujeme zachovat opatrnost, pokud jde o základní příčiny kognitivních deficitů.

Vzájemný vztah mezi dobou trvání onemocnění a celkovým skórem DRS2 byl testován pomocí Spearmanova korelačního koeficientu, nebyl však nalezen žádný statisticky signifikantní vztah mezi délkou progresu a celkovým skórem DRS2 (*sig.* = 0,289;  $p < 0,05$ ). Tento výsledek je v souladu se závěry některých studií (Kaat et al., 2007; Ghosh et al., 2009), které popisují, že výrazné kognitivní poškození u pacientů s PSP i v nejranějších stádiích onemocnění nesouvisí s dobou trvání onemocnění. Brown a kol. (2010) ve své rozsáhlé studii ( $n = 683$ ) popsali, že kognitivní porucha byla stejně převládající u pacientů s MSA s časným mírným onemocněním (22 %) jako u pacientů s MSA s pozdním pokročilým onemocněním (24 %). Také u pacientů s PSP bylo poškození patrné i u pacientů s časným mírným onemocněním (50 %) s podobnou úrovní poškození (61–63 %) jako u pacientů s pokročilejším onemocněním bez ohledu na dobu trvání. Jako jedno z možných vysvětlení, proč délka progresu onemocnění nekoreluje se závažností kognitivního deficitu v naší studii považujeme zejména velmi různou progresi zkoumaných diagnóz a specifické typy progresivní supranukleární obrny a multisystémové atrofie a jejich různorodý průběh onemocnění, kterými se ve výzkumné části této studie nezabýváme (viz. kapitoly *Progrese u jednotlivých onemocněních*, *Kognitivní deficity u specifických typů PSP* a *Kognitivní deficity u specifických typů MSA*).

Vzhledem ke studiím, které popisují, že kognitivní porucha je převládajícím aspektem PSP (Gerstenecker et al., 2013) na rozdíl oproti MSA (Brown et al., 2010; Bak et al., 2005) nás nejprve zajímalo, zda *pacienti s PSP budou mít nejnižší celkové skóre oproti pacientům s PN a MSA v celkovém skórem DRS2 (H1)*. Pomocí Kruskal-Wallisova testu jsme zjistili statisticky signifikantní rozdíl mezi všemi třemi skupinami diagnóz (*sig.* = 0,000;  $p < 0,05$ ). Pokud se podíváme na střední hodnoty všech tří skupin diagnóz zjistíme, že pacienti s PSP mají tuto hodnotu skutečně nejnižší (Md = 126, Graf 1), což naši hypotézu

potvrzuje. Po párovém srovnání jednotlivých skupin diagnóz a Bonferroniho korekci zjišťujeme, že statisticky signifikantní rozdíl je patrný mezi skupinou diagnóz PSP a PN ( $sig. = 0,000$ ;  $p < 0,017$ ). Mezi skupinami diagnóz PSP a MSA byl signifikantní rozdíl též nalezen ( $sig. = 0,025$ ,  $< 0,05$ ), ale po Bonferroniho korekci nepotvrzen ( $sig. 0,080$ ;  $p > 0,017$ ). Je patrné, že u pacientů s PSP se vyskytuje silný trend většího kognitivního deficitu ve srovnání s pacienty MSA. Lze také říci, že celkový kognitivní pokles měřený pomocí DRS2 je u pacientů s PSP větší než u pacientů s PN, což může být způsobeno větším zasažením kortikálních i subkortikálních oblastí (Lezak et al., 2012). Například zajímavá studie Pavioura a kol. (2006) popisuje, jak je pomocí magnetické rezonance rozlišován objem mozku určitých oblastí u PSP, MSA - P a PN. Průměrný objem středního mozku PSP byl o 30 % menší než u PN a o 15 % menší než u MSA. Průměrný objem *brachium conjunctivum* (vlákna spojující mozeček a střední mozek) byl u PSP též o 30 % menší než u MSA – P a PN.

Mezi diagnózami MSA a PN žádný statisticky signifikantní rozdíl v celkovém skóre DRS2 nalezen nebyl ( $sig. = 0,272$ ,  $p < 0,05$ ), což potvrzuje naši hypotézu, že se *pacienti s PN a MSA nebudou lišit v celkovém skóre DRS2 (H3)*. Důvodem může být odlišná délka progresu Parkinsonovy choroby (7,5 let) a multisystémové atrofie (4,3 let), pacienti s PN mají průměrnou délku znatelně vyšší, to může být vysvětlením, proč se pacienti s PN od pacientů s MSA v celkovém kognitivním deficitu neliší.

Studie je zaměřena též na kognitivní profily jednotlivých diagnóz, které jsou graficky prezentovány pomocí pěti subškál DRS2 a mediánů jednotlivých diagnóz (Graf 8). Dřívější studie kognitivních funkcí progresivní supranukleární obrny (Pillon et al., 1986; Litvan et al., 1986; Dubois et al., 1988) popsaly podobný kognitivní profil jako u Parkinsonovy nemoci, ale závažnější. U multisystémové atrofie je popsána kvalitativně podobná, avšak méně závažná kognitivní porucha (Bak et al., 2005; Robbins et al., 1992; Paviour et al., 2005). V souvislosti s výše zmíněným jsme se zajímali o to, zda *pacienti s PSP budou mít nejnižší skóre oproti pacientům s PN a MSA ve všech dílčích subškálách DRS2 (H2)*. Tuto hypotézu jsme napříč všemi subškálami nepotvrdili. Nebyly nalezeny žádné statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinami diagnóz v subškálách Pozornost ( $sig. = 0,276$ ;  $p > 0,05$ ; Md = 36), Koncepce ( $sig. = 0,255$ ;  $p > 0,05$ ; Md = 37 – 37,5) a Paměť ( $sig. = 0,151$ ;  $p > 0,05$ ; Md = 22 - 24), i když střední hodnoty všech tří diagnóz se lehce lišily. Je třeba prozkoumat další proměnné, především fyzické, psychiatrické či demografické, které mohou lépe vysvětlit výkon v těchto kognitivních doménách.

Pokud se podíváme na Graf 8 vidíme, že diagnóza PSP od ostatních diagnóz v těchto subškálách neliší a neliší se v nich ani pacienti s PN a MSA, proto byla též zamítnuta hypotéza, která predikovala *horší výsledky v subškále Paměť u pacientů s PN oproti pacientům s MSA (H4)*. U pacientů s Parkinsonovou nemocí se často setkáváme s poruchami paměti (Hort & Rusina, 2007). Postižení paměti se považuje za specifický projev rozvoje kognitivního deficitu u PN (Aarsland et al., 2003) na rozdíl od MSA, kde zejména pracovní paměť bývá narušena variabilně (Robbins et al., 1992; Siri et al., 2014). V naší studii ovšem nebyly pozorovány horší výsledky pacientů s PN oproti MSA v subškále Paměť (*sig.* = 0,151 (> 0,05)). Střední hodnota subškály Paměť se u pacientů s PN rovná 25 bodům z maximálního počtu bodů 26. Průměrná délka progresu u pacientů s PN je 7,47 let, což je doba, ve které by měly být nalezeny výrazné deficity paměti u těchto pacientů. Podle studie Aarslanda a kol. (2003) se kognitivní deficit u PN rozvíjí u většiny pacientů postupně do syndromu demence až u 78 % pacientů do osmi let od začátku onemocnění. Velkou roli v deficitu paměti hraje dysfunkce dopaminegního systému (Cools, 2006), podle Kehagia a kol. (2010) mohou dopaminergní léky přechodně zlepšit pracovní paměť v počátečních stádiích onemocnění. Farmakoterapie výzkumného souboru této studie však přesahuje rámec výzkumného záměru, ale mohla více či méně ovlivnit výsledky v subškále Paměť. Pro klinickou praxi by mohlo být též přínosné, když by měl psycholog možnost posoudit, které části subškály Paměť jsou nejvíce poškozeny (vybavení si věty, orientace časem a místem, rozpoznání slov a obrázků), pro statistické zpracování však nejsou vytvořeny žádné normy, a proto jsme s těmito hodnotami ve výzkumu nepracovali.

Zajímavé výsledky přináší subškála Iniclace/Perseverace, ve které se jednotlivé diagnózy liší nejvíce, statisticky signifikantní rozdíl byl patrný mezi diagnózami PSP a PN (*sig.* = 0,000;  $p < 0,05$ ) i mezi diagnózami PSP a MSA (*sig.* = 0,036;  $p < 0,05$ ), po Bonferroniho korekci byl rozdíl potvrzen pouze mezi diagnózami PSP a PN (*sig.* = 0,000;  $p < 0,017$ ). Skupina pacientů s PN zaznamenala vyšší střední hodnotu v subškále Iniclace/Perseverace než ostatní diagnózy (Md = 36/max. 37) a skupina pacientů s PSP zaznamenala nejnižší střední hodnotu (Md = 27,5/max. 37). Tato subškála je tvořena zejména verbálními úkoly, tedy opakováním slabik a verbální fluencí, kde má testovaný vyjmenovat co nejvíce zboží v supermarketu a co nejvíce druhů oblečení (30 bodů/max. 37 bodů). V těchto úkolech pacienti s PSP obvykle selhávají (Rittman et al., 2013; Lange et al., 2003; Browna et al., 2010). Verbální fluence tak může pomoci při odlišení PSP od idiopatické PN. Toto zjištění je v rámci klinické diferenciální diagnostiky velmi cenné a je v souladu s výsledky studie Rittmana a kol. (2013), kteří popsali, že u pacientů, kteří

produkovali méně než sedm slov za minutu v rámci jedné kategorie, je mnohem větší pravděpodobnost PSP než PN.

Porucha očních pohybů je zásadním klinickým rysem PSP, který často pomáhá lékařům stanovit diagnózu a odlišit tuto nemoc od jiných parkinsonských syndromů (Chen et al., 2010). Jak uvádí Ressler a Bártová (2012), charakteristickým znakem PSP, i když ne vždy vyjádřeným, je paréza očních pohybů, zejména ve vertikálním směru dolů, později i v horizontálním směru. Postupně se může vyvinout snížené mrkání, někdy apraxie otevírání očí. Pacienti mají užaslý výraz s vytřeštěnými očima a část pacientů trpí blefarospasmem<sup>21</sup>. Pohyby očí obvykle fungují ve shodě, aby umožnily vizuomotorické dovednosti, které jsou důležité při lokomoci horních končetin a koordinaci oko - ruka (Chen et al., 2010). Pacienti s poruchou očních pohybů tak mohou mít problém s jemnou motorikou a psaním. Subškála Konstrukce obsahuje úkoly, které testující kresbu. Úkolem je obkreslit obrazce, nakreslit čtyři různě vzdálené čáry a podepsat se. Tato subškála ukázala signifikantní rozdíl pouze mezi diagnózami PSP ( $Md = 5/\max. 6$ ) a PN ( $Md = 6/\max. 6$ ) ( $sig. = 0,003$ ;  $p < 0,05$ ), rozdíl je patrný i po následném provedení Bonferroniho korekce pro párové srovnávání ( $sig. = 0,008$ ;  $p < 0,017$ ). Je tedy patrné, že se problémy s okulomotorikou u pacientů s PSP projevují i v našem výzkumu. Gerstenecker a kol. (2013) ve výzkumu exekutivní dysfunkce u pacientů s PSP popsali též mírné poškození v subškále Konstrukce (8,4 %;  $n = 200$ ) a upozornili na souvislost se zhoršeným výkonem v subškále Iniciale/Perseverace. Obě subškály obsahují položky, které vyžadují větší motorický výkon, který je dle výše popsaného u pacientů s PSP narušen.

---

<sup>21</sup> Blefarospasmus je opakující se křeč očních víček, často jako reakce na jiné oční nemoci (cizí tělísko, oční záněty) či při některých neurologických onemocněních (Vokurka & Hugo, 2015).

## 10 Limity studie

Limitem naší studie byl zejména relativně malý výzkumný soubor ( $n = 76$ ). Progresivní supranukleární obrna a multisystémová atrofie jsou však samy o sobě vzácnými onemocněními. Malá velikost souboru mohla ovlivnit statistickou sílu studie a může být důvodem, proč některé hypotézy nebyly potvrzeny.

Do výzkumu byli zařazeni pacienti s délkou progresu jeden rok až deset let od objevení prvních příznaků. Pacienti s Parkinsonovou nemocí mají průměrnou délku progresu výrazně vyšší (7,5 let) než pacienti s multisystémovou atrofií (4,3 let), to může být důvodem, proč se pacienti s PN a MSA v míře kognitivního deficitu neliší.

Diagnóza byla stanovena neurologem pouze podle klinických kritérií, tudíž se podle oficiálních diagnostických kritérií daných onemocnění jedná o diagnózy pravděpodobné, jelikož diagnóza definitivní je možná až post mortem. To v České republice prozatím možné není z důvodu absence tzv. Brain Bank<sup>22</sup>.

Farmakoterapie výzkumného souboru v této studii není popsána, přesahuje rámec výzkumného záměru naší studie, ale uvědomujeme si, že mohla více či méně ovlivnit výsledky studie.

Výzkumný soubor zahrnoval pacienty, kteří byli výhradně běloši, české národnosti, v průměrném věku 61 let s větším zastoupením mužů (63 %) a relativně dobře vzdělání (minimálně 8 let školní docházky), průměrná délka vzdělání výzkumného souboru byla přibližně 13 let. Zobecnění současných výsledků je proto omezeno na jednotlivce sdílející podobné demografické údaje.

---

<sup>22</sup> Brain Bank je systém mozkových bank, které shromažďují mozky různých neurodegenerativních onemocnění, ale i mozky normálního stárnutí. Banky sdílejí demografické a klinické informace s kvalifikovanými výzkumnými pracovníky po celém světě. Předsmrtné informace i posmrtná diagnóza jsou velkým přínosem pro výzkum mozku, který umožňuje zásadní pokrok v porozumění degenerativních poruch, identifikaci rizikových genů pro dřívější diagnózu a inovativní léčbu (Carlos et al., 2019)

## 11 Přínosy studie a klinické implikace

Přínosem této studie je především zjištění, že u pacientů s multisystémovou atrofií byl kognitivní deficit patrný už v raných stádiích onemocnění, průměrná délka progresu u pacientů s MSA je 4,3 let, pásma výrazného kognitivního deficitu 117–131 dosáhla jedna čtvrtina pacientů s MSA ( $n = 16$ ) v délce progresu do dvou let. Toto zjištění silně naznačuje, že kognitivní porucha by neměla být vylučovacím kritériem pro diagnostiku multisystémové atrofie ve výzkumu a klinických studiích. U multisystémové atrofie je přítomnost významného kognitivního poklesu podle současných klinických kritérií vylučovacím znakem (Litvan et al., 1996; Gilman et al., 1998), Gilman et al., 2008).

Progresivní supranukleární obrna je druhým nejčastějším neurodegenerativním parkinsonským syndromem po Parkinsonově nemoci (Litvan et al., 1996), a proto je diagnostické rozlišení mezi těmito diagnózami zásadní. Jazykové deficity mohou být prvním příznakem PSP (Rohrer et al., 2010). Velmi cenné zjištění naší studie v rámci klinické diferenciální diagnostiky je, že verbální fluence, která je součástí subškály Iniciale/Perseverace může přispět k odlišení progresivní supranukleární obrny od idiopatické Parkinsonovy nemoci. Pacienti s PSP obvykle selhávají více ve verbálních úkolech než pacienti s PN, což potvrdily výsledky naší studie, signifikantní rozdíl byl patrný i po přísné Bonferroniho korekci ( $sig. = 0,000$ ;  $p < 0,017$ ). Toto zjištění je v souladu s výsledky studie Rittmana a kol. (2013).

Porucha očních pohybů je zásadní klinickou charakteristikou progresivní supranukleární obrny a často pomáhá lékařům stanovit diagnózu a odlišit tuto nemoc od jiných parkinsonských syndromů (Chen et al., 2010), DRS2 obsahuje subškálu Konstrukce, ve které si pacienti s PSP vedli oproti pacientům s MSA a PN i po Bonferroniho korekci nejhůře ( $sig. = 0,008$ ;  $p < 0,017$ ). Poskytujeme tedy další charakteristický znak, který může podpořit diferenciální diagnostiku v klinické praxi.

Přínosem této studie je také možnost rozšíření našeho chápání podstaty a obrazu kognitivního poškození u pacientů s klinickou diagnózou progresivní supranukleární obrny, multisystémové atrofie a Parkinsonovy nemoci. Poprvé jsou k dispozici relativně spolehlivé odhady úrovně kognitivního poškození a podoba kognitivního profilu těchto onemocnění. Studie je tak přínosem pro klinickou diferenciálně diagnostickou úvahu u pacientů s těmito lehce zaměnitelnými onemocněními.

V České republice se jedná o ojedinělou studii, která se zaměřuje na kognitivní profil progresivní supranukleární obrny, multisystémové atrofie a Parkinsonovy nemoci pomocí Mattisovy škály demence, která se ukázala jako vhodný nástroj pro posouzení kognitivního profilu těchto poměrně vzácných onemocnění.

Výsledky této studie mohou sloužit jako startovní bod pro realizaci dalších výzkumů. Na základě výše uvedených limitů a samotné diskuse výsledků studie doporučujeme provést více klinických výzkumů, které by ošetřily vnímané limity. Bylo by vhodné ověřit námi zjištěné výsledky na početnějším souboru pacientů a rozšířit studii o další farmakologické, psychické či demografické proměnné. Výzkumy se mohou dále vydat směrem k popisu kognitivního profilu výše jmenovaných specifických typů PSP a MSA a napomoci tak k vhodnější a údernější lékařské péči.

## 12 Závěry

V této části práce shrnujeme stručně závěry plynoucí z našeho výzkumu, který se týkal především klinické diferenciatní diagnostiky vybraných extrapyramidových onemocnění pomocí Mattisovy škály demence (DRS2), konkrétně u progresivní supranukleární obrny (PSP;  $n = 24$ ), multisystémové atrofie (MSA;  $n = 16$ ) a Parkinsonovi nemoci (PN;  $n = 34$ ). Zkoumali jsme celkem 76 pacientů s těmito diagnózami. Mattisova škála demence byla administrována v období od roku 2010 do 2019 v rámci neuropsychologického vyšetření pro zjištění kognitivního deficitu v Laboratoři neuropsychologie, Neurologické kliniky, 1. LF UK a Všeobecné fakulní nemocnice v Praze.

- Nebyl nalezen vzájemný vztah mezi délkou progrese onemocnění a celkovým skórem DRS2 ( $sig. = 0,289$ ;  $p < 0,05$ ).
- Celkové kognitivní poškození bylo zjištěné přibližně u 64 % pacientů s PN, u 92 % pacientů s PSP a u 88 % pacientů s MSA při mezním celkovém skóre DRS2  $\leq 139/144$ .
- Zjistili jsme statisticky signifikantní rozdíl mezi všemi třemi skupinami diagnóz v celkovém skóru DRS2 ( $sig. = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ). Lze říci, že celkový kognitivní pokles měřený pomocí DRS2 je u pacientů s PSP větší než u pacientů s PN ( $sig. = 0,000$ ;  $p < 0,017$ ). Je patrné, že u pacientů s PSP se vyskytuje silný trend většího kognitivního deficitu ve srovnání s pacienty MSA ( $sig. = 0,025$ ,  $< 0,05$ ).

### **Hypotézu H1 jsme přijali.**

- Nebyly nalezeny žádné statisticky signifikantní rozdíly mezi skupinami diagnóz v subškálách Pozornost ( $sig. = 0,276$ ;  $p > 0,05$ ; Md = 36), Koncepce ( $sig. = 0,255$ ;  $p > 0,05$ ; Md = 37 – 37,5) a Paměť ( $sig. = 0,151$ ;  $p > 0,05$ ; Md = 22 - 24), i když střední hodnoty všech tří diagnóz se v subškálách lehce lišily.

### **Hypotézu H2 jsme zamítli.**

- Pacienti s PN a s MSA se v celkovém skóre DRS2 nelišili ( $sig. = 0,272$ ,  $p < 0,05$ ).

### **Hypotézu H3 jsme přijali.**

- Pacienti s PN neměli oproti pacientům s MSA horší výsledky v subškále Paměť ( $sig. = 0,151$  ( $> 0,05$ )). **Hypotézu H4 jsme zamítli.**
- V subškále Iniclace/Perseverace, která obsahuje zejména verbální úkoly zaměřující se na verbální fluenci (30b/max. 37b) se jednotlivé diagnózy lišily nejvíce, statisticky signifikantní rozdíl byl patrný mezi diagnózami PSP a PN ( $sig. = 0,000$ ;  $p < 0,05$ )



i mezi diagnózami PSP a MSA (*sig.* = 0,036;  $p < 0,05$ ), po Bonferroniho korekci byl potvrzen signifikantní rozdíl mezi diagnózami PSP a PN (*sig.* = 0,000;  $p < 0,017$ ).

- Ve škále Konstrukce se projevil signifikantní rozdíl mezi všemi diagnózami  $p = 0,01$  ( $< 0,05$ ). Pacienti s PSP měli nejnižší střední hodnotu ( $Md = 5/\max. 6$ ).
- Mattisovu škálu demence (DRS2) považujeme za vhodný nástroj pro posouzení kognitivního profilu těchto poměrně vzácných onemocnění.

## Souhrn

Tato diplomová práce se zabývá kognitivním deficitem vybraných extrapyramidových onemocnění především u progresivní supranukleární obrny (PSP), multisystémové atrofie (MSA) a Parkinsonovy nemoci (PN). V klinické praxi je mezi těmito onemocněními patrný podobný průběh kognitivního poškození, který se může lišit v rychlosti rozvoje kognitivní poruchy. Proto je důležité kromě celkové kognitivní výkonnosti zhodnotit i kognitivní profil těchto onemocnění, kterým můžeme přispět ke klinické diferenciální diagnostice. Ta bývá u těchto onemocnění náročná, ale podstatná pro stanovení správné diagnózy, která je nutná pro nastavení vhodné lékařské individuální péče o pacienty s těmito onemocněními. Pro naplnění výzkumného problému této práce jsme si stanovili dva cíle: 1. analýzu výsledků screeningového kognitivního testu Mattisova škála demnce (DRS2) u pacientů s PN, PSP a MSA ve vztahu k délce onemocnění a 2. porovnání kognitivního profilu jednotlivých onemocnění mezi sebou v jednotlivých subškálách testu DRS2 (pozornost, konstrukce, koncepce, iniciace/perseverace a paměť).

V teoretické části práce se zabýváme vzhledem to výše popsané problematice. První kapitola je věnována především úvodu do extrapyramidových onemocnění a problematice extrapyramidového systému. Dále se věnujeme bazálním gangliím, které jsou stěžejními strukturami extrapyramidového systému a jeho případné patofyziologie a tomu, jakým způsobem bazální ganglia ovlivňují motoriku a psychické funkce v lidském organismu. Též je představen parkinsonský syndrom a jeho diferenciální diagnostika, klinická klasifikace a stručná etiologie. Kapitulu uzavíráme pojmem parkinsonský syndrom plus, který slouží k popisu skupiny neurodegenerativních poruch odlišných od idiopatické Parkinsonovy nemoci. K těmto atypickým parkinsonským poruchám řadíme progresivní supranukleární obrnu a mutisystémovou atrofii, které jsou spolu s Parkinsonovou nemocí hlavním předmětem výzkumné části práce.

Kapitoly 2., 3. a 4. jsou věnovány právě těmto onemocněním, tedy Parkinsonově nemoci, progresivní supranukleární obrně a mutisystémové atrofii. Kapitoly poskytují stručný popis těchto onemocnění, jejich etiologii, kritéria klinické diagnostiky, obecné a specifické kognitivní aspekty a pravděpodobnou podobu progresu onemocnění.

Pátá kapitola pojednává obecně o neuropsychologickém vyšetření v klinické praxi. Podrobněji se zde věnujeme screeningovým metodám kognitivních funkcí, které jsou nezbytnou součástí diagnostiky kognitivních deficitů a často hrají vzhledem k rychlé

administraci a poskytnutým informacím o všech hlavních kognitivních oblastech v klinické praxi klíčovou roli. Stručně popisujeme metody Mini-Mental State Examination, Montrealský kognitivní test, Addenbrookský kognitivní test, Solomonův 7 minutový screeningový test, Test hodin, Škálu frontálního chování a Mattisovu škálu demence, kterou jsme použili v empirické části práce. Kapitulu uzavírá stručná rešerše studií, které zkoumají pomocí DRS2, ale i dalších screeningových metod, kognitivní deficit a kognitivní profil zejména u PN, PSP a MSA, ale i u další neurodegenerativních onemocnění.

Empirická část práce se věnuje analýze výsledků Mattisovy škály demence mezi diagnózami Parkinsonova nemoc, progresivní supranukleární obrna a multisystémová atrofie. Výzkumný soubor tvoří pacienti s těmito diagnózami ( $n=76$ ) v délce progresu onemocnění 1 až 10 let. Mattisova škála demence byla administrována v období od roku 2010 do 2019 v rámci neuropsychologického vyšetření pro zjištění kognitivního deficitu v Laboratoři neuropsychologie, Neurologické kliniky, 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Dle teoretické rešerše jsme předpokládali, že pacienti s progresivní supranukleární obrnou budou mít v Mattisově škále demence oproti pacientům s multisystémovou atrofií a Parkinsonovou nemocí celkově nižší výsledky a že kognitivní deficit bude rovněž zasahovat do všech subškál DRS2, ve kterých budou pacienti s progresivní supranukleární obrnou dosahovat horších výsledků. Dále jsme očekávali, že pacienti s Parkinsonovou nemocí a multisystémovou atrofií se nebudou příliš lišit v celkové skóru DRS2, ale že u pacientů s Parkinsonovou nemocí bude patrné hlubší zasažení paměti, na rozdíl od pacientů s multisystémovou atrofií. Biologické zdůvodnění těchto výzkumných hypotéz lze nalézt v empirické části práce (Tabulka 4).

Pro naplnění stanovených cílů výzkumu a ověření operacionalizovaných hypotéz jsme využili kvantitativního designu. K analýze dat jsme z důvodu nenormálního rozložení proměnných zvolili neparametrický Kruskal-Wallisův test. U celkového skóru a některých subškál, kde byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi proměnnými, byl následně proveden post hoc test, konkrétně Bonferroniho korekce, kde hladina významnosti pro tři skupiny diagnóz byla stanovena 0,017. Vzájemný vztah mezi dobou trvání onemocnění a celkovým skórem DRS2 byl testován na základě výše zmíněných testů normality pomocí Spearmanova korelačního koeficientu.

Mezi délkou progresu onemocnění a celkovým skórem DRS2 nebyla nalezena žádná korelace. Ze statistického zpracování dat je patrný kognitivní deficit u všech tří skupin diagnóz. Celkové kognitivní poškození bylo zjištěné přibližně u 64 % pacientů

s Parkinsonovou nemocí, u 92 % pacientů s progresivní supranukleární obrnou a u 88 % pacientů s multisystémovou atrofií při celkovém mezním skóre DRS2  $\leq 139$ . Celkový kognitivní pokles měřený pomocí DRS2 je u pacientů s progresivní supranukleární obrnou větší než u pacientů s Parkinsonovou nemocí a je patrné, že u pacientů s progresivní supranukleární obrnou se vyskytuje silný trend většího kognitivního deficitu ve srovnání s pacienty s multisystémovou atrofií. Dále jsme zjistili, že pacienti s progresivní supranukleární obrnou, ač v celkovém skóru DRS2 měli nejhorší výsledky, nedosahovali horších výsledků ve všech subškálách DRS2. Významný rozdíl nebyl nalezen v subškálách Pozornost, Koncepce a Paměť. Jak jsme předpokládali, pacienti s Parkinsonovou nemocí a multisystémovou atrofií dosahovali v celkovém skóru DRS2 velmi podobných výsledků, naopak náš předpoklad, že z těchto dvou onemocnění v subškále Paměť budou pacienti s Parkinsonovou nemocí selhávat více, se nepotvrdil. Nejzajímavější výsledky přinesla subškála Iniclace/Perseverace, která obsahuje zejména verbální úkoly zaměřující se na verbální fluenci. V této subškále se jednotlivé diagnózy lišily nejvíce. Nejhůře si vedla skupina pacientů s progresivní supranukleární obrnou. Podrobné výsledky jsou diskutovány v kapitole *Diskuse výsledků* a stručně shrnuty v kapitole *Závěry*.

Námi nalezené výsledky jsou zatíženy několika limitujícími aspekty, například relativně malým výzkumným souborem a nepotvrzením stanovené diagnózy post mortem, podrobněji komentujeme v kapitole *Limity studie*. Jeden z největších přínosů této studie spatřujeme v kognitivním deficitu u multisystémové atrofie patrném už v ranných stádiích onemocnění. U multisystémové atrofie je přítomnost významného kognitivního poklesu podle současných klinických kritérií vylučovacím znakem. Naše výsledky silně naznačují, že kognitivní porucha by neměla být vylučovacím kritériem pro diagnostiku multisystémové atrofie ve výzkumu a klinických studiích. Další cenné zjištění naší studie v rámci klinické diferenciální diagnostiky je, že verbální fluence, která je součástí subškály Iniclace/Perseverace, může přispět k odlišení progresivní supranukleární obrny od idiopatické Parkinsonovy nemoci. Na českém území se jedná o ojedinělou studii, která se zaměřuje na kognitivní profil progresivní supranukleární obrny, multisystémové atrofie a Parkinsonovy nemoci pomocí Mattisovy škály demence, kterou považujeme za vhodný nástroj pro posouzení kognitivního profilu těchto poměrně vzácných onemocnění.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A. & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8year prospective study. *Arch Neurol*, 60(3), 387-92. doi: 10.1001/archneur.60.3.387
2. Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., Barone, P., Pagonabarraga, J., Allcock, L., Santangelo, G., Foltynie, T., Janvin, C., Larsen, J. P., Barker, R. A., & Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062–1069. doi: org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e
3. Aarsland, D., Hutchinson, M. & Larsen, J. P. (2003). Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 937-941. doi: org/10.1002/gps.949
4. Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T. & Larsen, J. P. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 74(9), 1215–1220. Doi: org/10.1136/jnnp.74.9.1215
5. Albert, M. L., Feldman, R. G., & Willis, A. L. (1974). The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 37(2), 121–130. doi: org/10.1136/jnnp.37.2.121
6. Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D. et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
7. Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, 12(10), 366–375. doi: org/10.1016/0166-2236(89)90074-x
8. Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*, 13(7), 266–271. doi: org/10.1016/0166-2236(90)90107-1

9. American Academy of Clinical Neuropsychology (2007). AACN practice guidelines for neuropsychological assessment and consultation. *The Clinical Neuropsychologist*, 21, 209–231. doi: 10.1002/mds.23919
10. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. *Arlington: American Psychiatric Association*. doi: 10.1002/mds.26431
11. Apetauerova, D., Scala, S. A., Hamill, R. W., Simon, D. K., Pathak, S., Ruthazer, R., Standaert, D. G., & Yacoubian, T. A. (2016). CoQ10 in progressive supranuclear palsy: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Neurology, neuroimmunology & neuroinflammation*, 3(5), 266. doi: 10.1159/000375365
12. Babins, L., Slater, M. E., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). Can an 18point clockdrawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(2), 173-186. doi: org/10.1093 /brain/117.4.859
13. Bak, T. H., Caine, D., Hearn, V. C. & Hodges, J. R. (2006). Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(4), 454–456. doi: 10.15347/WJM/2014.010
14. Bak, T. H., Crawford, L. M., Hearn, V. C., Mathuranath, P. S., & Hodges, J. R. (2005). Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase*, 11(4), 268–273. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.05.015
15. Balas, M., Balash, Y., Giladi, N. & Gurevich, T. (2010). Cognition in multiple system atrophy: neuropsychological profile and interaction with mood. *Journal of Neural Transmission*, 117(3), 369–375. doi: 10.1007/s00702-009-0365-z
16. Bareš, M. (2011). Nejčastější chyby a omyly v diagnostice a léčbě Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 12(4), 270–276. doi: 10.1093/brain/awq158
17. Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J. & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Journal of Movement Disorders*, 26(14), 2483-95. doi: 10.1002/mds.23919
18. Bartoš, A. & Hasalíková, M. (2010). Poznejte demenci správně a včas: příručka pro klinickou praxi. *Mladá fronta*. Dostupné z: <https://ndk.cz/uuid/uuid:6c5e2870-aac8-11e6-8bf1-001018b5eb5c>

19. Bartoš, A., Orliková, H., Raisová, M. & Řípková, D. (2014). Česká tréninková verze Montrealského kognitivního testu (MoCA-CZ1) k časně detekci Alzheimerovy nemoci. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110 (5), 587-595. Dostupné z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2014-5-2/komentar-ke-clanku-autoru-bartos-et-al-ceska-treninkova-verze-montrealskeho-kognitivniho-testu-moca-cz1-k-casne-detekci-alzheimerovy-nemoci-skrining-kognitivnych-poruch-v-klinickej-praxi-49678>
20. Bartoš, A., Raisová, M. & Kopeček, M. (2011). Novelizace české verze Addenbrookského kognitivního testu (ACE-CZ). *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 74/107(6), 681–684. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.014
21. Benarroch E. E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68, 988-1001. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62272-1
22. Ben-Shlomo, Y., Wenning, G. K., Tison, F. & Quinn, N. P. (1997). Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a metaanalysis. *Neurology*, 48, 384-93. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62272-1
23. Beránková, D., Krulová, P., Mráčková, M., Eliášová, I., Košťolová, M., Janoušková, E., Stehnová, I., Bar, M., Ressler, P., Nillius, P., Tomagová, M., & Rektorová, I. (2015). Addenbrookský kognitivní test – orientační normy pro českou populaci. *Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78(3), 300-305. Dostupné z: <https://www.muni.cz/vyzkum/publikace/131969>
24. Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B. et al. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Journal of Movement Disorders*, 30, 1600–11. doi: 10.1002/mds.26431
25. Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of General Psychology*, 39, 15–22. doi: [org/10.1080/00221309.1948.9918159](https://doi.org/10.1080/00221309.1948.9918159)
26. Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Havrankova, P., Roth, J., Jech, R. & Ruzicka, E. (2015). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in differentiating mild cognitive impairment in Parkinson's disease and normative data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 39(5-6), 303-11. doi: 10.1159/000375365
27. Bezdicek, O., Růžička, F., Mazancova, A. F., Roth, J., Dušek, P., Mueller, K., Růžička, E., & Jech, R. (2017). Frontal Assessment Battery in Parkinson's Disease:

- Validity and Morphological Correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(8), 675–684. doi: 10.1017/S1355617717000522
28. Bezdíček, O. (2017). Paměť u Parkinsonovy nemoci a její vyšetření. In Kulišťák, P. & kol. (2017). *Klinická neuropsychologie v praxi* (459–474). Karolinum, Praha, Univerzita Karlova.
29. Bezdíček, O., Balabánová, P., Havránková, P., Štochl, J., Roth, J., Růžička, E. (2010). Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 106(2), 150-156. Dostupné z: <https://www.csmn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2010-2/srovnani-ceske-verze-montrealskeho-kognitivniho-testu-s-mini-mental-state-pro-stanoveni-kognitivniho-deficitu-u-parkinsonovy-nemoci-33828>
30. Bezdíček, O., Michalec, J., Nikolai, T., Štěpánková, H., Panenková, E., Harsa, P., Havránková, P., Roth, J., Kopeček, M. & Růžička, E. (2014). Validita Montrealského kognitivního testu pro detekci mírné kognitivní poruchy u Parkinsonovy nemoci. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 110(1), 47–53. Dostupné z: <https://www.csmn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2014-1-7/validita-montrealskeho-kognitivniho-testu-pro-detekci-mirne-kognitivni-poruchy-u-parkinsonovy-nemoci-47209>
31. Bhatia, K. P. & Marsden & C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain a Journal of Neurology*, 117(4), 859–876. doi: org/10.1093 /brain/117.4.859
32. Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A. et al. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 120, 627–33. doi: 10.1007/s00702-013-1004-2
33. Blaus, B. (2014). Medical gallery of Blausen Medical. *WikiJournal of Medicine*, Dostupné z: [https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal\\_of\\_Medicine/Medical\\_gallery\\_of\\_Blausen\\_Medical\\_2014](https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Blausen_Medical_2014)
34. Bloise, M. C., Berardelli, I., Roselli, V., Pasquini, M., Stirpe, P., Colosimo, C., Berardelli, A. & Fabbrini, G. (2014). Psychiatric disturbances in patients with progressive supranuclear palsy: a case-control study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(9), 965-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.05.015



35. Bowen, F. P., Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1972). Parkinsonism: Alterations in spatial orientation as determined by a route-walking test. *Neuropsychologia*, 10(3), 355–361. Doi: 10.1016/0028-3932(72)90027-9
36. Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K. & Rocca, W. A. (1997). Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*, 49, 1284-8. doi: 10.1212/wnl.49.5.1284
37. Brázdil, M., Ruta, V., Sobotka, M. (1995). Česká verze Mini-Mental State testu. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 58/91(5), 244–245. Dostupné z: <https://www.csmn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2015-1/mini-mental-state-examination-czech-normative-study-50969>
38. Brown, R. G., Lacomblez, L., Landwehrmeyer, B. G., Bak, T., Uttner, I., Dubois, B., Agid, Y., Ludolph, A., Bensimon, G., Payan, C. & Leigh, N. P. (2010). Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain*, 133(8), 2382-93. doi: 10.1093/brain/awq158
39. Căpușan, C., Cozman, D. & Rusu, I. (2011). The deficit of executive functions in early stages of Parkinson's disease. *Human and Veterinary Medicine*, 3, 171-177. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/287637718\\_The\\_deficit\\_of\\_executive\\_functions\\_in\\_early\\_stages\\_of\\_Parkinson's\\_disease](https://www.researchgate.net/publication/287637718_The_deficit_of_executive_functions_in_early_stages_of_Parkinson's_disease)
40. Carlos, A. F., Poloni, T. E., Medici, V., Chikhladze, M., Guaita, A., & Ceroni, M. (2019). From brain collections to modern brain banks: A historical perspective. *Alzheimer's & dementia. New York*, 5, 52–60. doi: org/10.1016/j.trci.2018.12.002
41. Caso, F., Agosta, F., Volonté, M. A., Ferraro, P. M., Tiraboschi, P., Copetti, M. et al. (2016). Cognitive impairment in progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome is related to white matter damage. *Parkinsonism & Related Disorders*, 31, 65–71. doi: 10.1016 / j.parkreldis.2016.07.007
42. Castiglioni, S., Pelati, O., Zuffi, M., Somalvico, F., Marino, L., Tentorio, T. et al. (2006). The frontal assessment battery does not differentiate frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 125–31. doi: 10.1159 / 000093665
43. Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y. & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychology*, 6(1), 64-76.

44. Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1–23. doi: 10.1076/0929-7049(200003)6:1;1-B;FT064
45. Coughlin, D. G. & Litvan, I. (2020). Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism & Related Disorders*. 73, 105-116. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.014
46. Coyle-Gilchrist, I. T., Dick, K. M., Patterson, K., Vázquez Rodríguez, P., Wehmann, E., Wilcox, A., Lansdall, C. J., Dawson, K. E., Wiggins, J., Mead, S., Brayne, C. & Rowe, J. B. (2016). Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 86(18), 1736-43. doi: 10.1212/wnl.0000000000002638
47. Cushing, N., Jang, J., O'Connor, C. M. et al. (2013). Disability in atypical parkinsonian syndromes is more dependent on memory dysfunction than motor symptoms. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(4), 436–440. doi: 10.2217/nmt-2016-0027
48. DeLong M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences*, 13(7), 281–285. doi: org/10.1016/0166-2236(90)90110-v
49. Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750
50. Domellöf, M. E., Elgh, E. & Forsgren L. (2011). The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Journal of Movement Disorders*, 26(12), 2183-9. doi: 10.1002/mds.23814
51. Donker Kaat, L., Boon, A. J., Kamphorst, W., Ravid, R., Duivenvoorden, H. J., & van Swieten, J. C. (2007). Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 69(8), 723–729. doi: org/10.1212/01.wnl.0000267643.24870.26
52. Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K. et al. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384–386. doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
53. Dubois, B. & Pillon, B. (1996). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 244, 2–8. doi: org/10.1007/PL00007725
54. Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A. et al. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the

- movement disorder society task force. *Journal of Movement Disorders*, 22(16), 2314–2324. doi: org/10.1002/mds.21844
55. Dubois, B., Pillon, B., Legault, F., Agid, Y. & Lhermitte, F. (1988). Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. A comparison with Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 45(11), 1194-9. doi: 10.1001/archneur.1988.00520350032011
  56. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I. & Pillon B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-6. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621
  57. Dujardin, K., Defebvre, L., Krystkowiak, P., Degreef, J. F. & Destee, A. (2003). Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 9(4), 205–211. doi: 10.1016/s1353-8020(02)00050-0
  58. Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S., & Moisan, F. (2016). Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue neurologique*, 172(1), 14–26. doi: org/10.1016/j.neurol.2015.09.012
  59. Fahn, S. (1977). Secondary parkinsonism. *Scientific approaches to clinical neurology*, 1159–1189.
  60. Fanciulli, A. & Wenning, G. K. (2015). Multiple-system atrophy. *The New England Journal of Medicine*, 372(3), 249-63. doi: 10.1056/NEJMra1311488
  61. Fiala, O. & Uhrová, T. (2020). Parkinsonský syndrom. In Uhrová, T., Roth, J. & kol. (2020). *Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi* (150-154). Maxdorf.
  62. Field, A. P. (2018). *Discovering statistics using SPSS*. London, SAGE Publications.
  63. Folstein, M., & McHugh, P. (1975). Mini mental state a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
  64. Franková, V., Rusina, R. & Cséfalvay, Z. (2020). Frontotemporální lobální degenerace. In Uhrová, T., Roth, J. & kol. (2020). *Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi* (550-561). Maxdorf.
  65. Gaenslen, A. & Berg, D. (2010). Early diagnosis of Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, 90, 81–92. doi: 10.1016/S0074-7742(10)90006-8
  66. Gerstenecker, A. (2017). The Neuropsychology (Broadly Conceived) of Multiple System Atrophy, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Degeneration,

- Archives of Clinical Neuropsychology*, 32, (7), 861–875. doi: org/10.1093/arclin/acx093
67. Gerstenecker, A., Mast, B., Duff, K., Ferman, T. J. & Litvan, I. (2013). Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28, 104–113. doi: 10.1093/arclin/acs098
  68. Ghosh, B. C. P., Rowe, J. B., Calder, A. J., Hodges, J. R. & Bak, T. H. (2009). Emotion recognition in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(10), 1143–1145. doi: 10.1136/jnnp.2008.155846
  69. Gilman, S., Low, P., Quinn, N. et al. (1998). Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Clinical Autonomic Research*, 8, 359–362. doi: 10.1007/BF02309628
  70. Gilman, S., May, S. J., Shults, C. W. et al. (2005). The North American Multiple System Atrophy Study Group. *Journal of Neural Transmission*, 112, 1687–94. doi: 10.1007/s00702-005-0381-6
  71. Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., Wood, N. W., Colosimo, C., Dürr, A., Fowler, C. J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lees, A., Poewe, W., Quinn, N., Revesz, T., Robertson, D., Sandroni, P., Seppi, K., & Vidailhet, M. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 71(9), 670–676. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
  72. Glasmacher, S. A., Leigh, P. N. & Saha, R. A. (2017). Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(5), 402–411. doi: 10.1136/jnnp-2016-314956
  73. Goetz, C. G. (1987). *Charcot the clinician: The Tuesday lessons*. Raven Press. doi: org/10.1002/mds.870040115
  74. Golden, C. J., Purisch, A. D. & Hammeke, T. A. (1979). *The Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: A manual for clinical and experimental uses*. University of Nebraska Press. Dostupné z: [https://nsuworks.nova.edu/cps\\_facbooks/46](https://nsuworks.nova.edu/cps_facbooks/46)
  75. Goldman, J. G., Vernaleo, B. A., Camicioli, R., Dahodwala, N., Dobkin, R. D., Ellis, T., Galvin, J. E., Marras, C., Edwards, J., Fields, J., Golden, R., Karlawish, J., Levin, B., Shulman, L., Smith, G., Tangney, C., Thomas, C. A., Tröster, A. I., Uc, E. Y., Coyan, N., Ellman, C., Ellman, M., Hoffman, C., Hoffman, S. & Simmonds, D. (2018). Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a

- multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *npj Parkinson's Disease*, 4(19). doi: 10.1038/s41531-018-0055-3
76. Grafman, J., Litvan, I., & Stark, M. (1995). Neuropsychological features of progressive supranuclear palsy. *Brain and Cognition*, 28 (3), 311–320. doi: 10.1006/brcg.1995.1260
  77. Graham, J. G., & Oppenheimer, D. R. (1969). Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 32, 28–34. doi: 10.1136/jnnp.32.1.28
  78. Groenewegen H. J. (2003). The basal ganglia and motor control. *Neural plasticity*, 10(1-2), 107–120. doi: org/10.1155/NP.2003.107
  79. Hauw, J. J., Daniel, S. E., Dickson, D., Horoupian, D. S., Jellinger, K., Lantos, P. L., McKee, A., Tabaton, M. & Litvan, I. (1994). Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 44(11), 2015-9. doi: 10.1212/wnl.44.11.2015
  80. Hawkes, Ch. H., Sethi, K. D. & Swift, T. R. (2019). *Instant Neurological Diagnosis*. Oxford University Press Inc. doi: 10.1093/med/9780190930868.001.0001
  81. Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., Troakes, C., Antonini, A., Bhatia, K. P., Bordelon, Y., Compta, Y., Corvol, J. C., Colosimo, C., Dickson, D. W., Dodel, R., Ferguson, L., Grossman, M., Kassubek, J., Krismer, F., Levin, J., Lorenzl, S., Morris, H. R., Nestor, P., Oertel, W. H., Poewe, W., Rabinovici, G., Rowe, J. B., Schellenberg, G. D., Seppi, K., van Eimeren, T., Wenning, G. K., Boxer, A. L., Golbe, L. I. & Litvan, I. (2017). Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement Disorders*, 32(6), 853-864. doi: 10.1002/mds.26987
  82. Hort, J., & Rusina, R. (2007). Paměť a její poruchy: paměť z hlediska neurovědního a klinického. *Maxdorf*.
  83. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Ben-Shlomo, Y., Lees, A. J. (2002). The accuracy of diagnosis of Parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 125, 861–70. doi: 10.1093/brain/awf080
  84. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100

- cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 181–184. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181
85. Hummelová-Fanfrdlová, Z., Rektorová, I., Sheardová, K., Bartoš, A., Línek, V., Ressler, P., Zapletalová, J., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2009). Česká adaptace addenbrookského kognitivního testu. *Československá Psychologie*, 53(4), 376–388. Dostupné z: <http://cspych.psu.cas.cz/result.php?id=627>
86. Charcot, J., M. (1888 a). Leçons du Mardi: Policlinique de la Salpêtrière, 1887–1888. *Bureaux du Progrès Médical*, 12. Dostupné z: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k55646784.texteImage>
87. Chen, A. L., Riley, D. E., King, S. A., Joshi, A. C., Serra, A., Liao, K., Cohen, M. L., Otero-Millan, J., Martinez-Conde, S., Strupp, M., & Leigh, R. J. (2010). The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis. *Frontiers in neurology*, 1, 147. doi: org/10.3389/fneur.2010.00147
88. Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(4), 368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045
89. Jech, R. & Uhrová, T. (2020). Parkinsonova nemoc. In Uhrová, T., Roth, J. & kol. (2020). *Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi* (574-608). Maxdorf.
90. Jiráček, R. & Koukolík, F. (2004). Demence. neurobiologie, klinický obraz, terapie. *Galén*.
91. Jurica, S. J., Leitten, C. L. & Mattis, S. (2001). Dementia Rating Scale: Professional manual. *Psychological Assessment Resources*.
92. Kao, A. W., Racine, C. A., Quitania, L. C., Kramer, J. H., Christine, C. W. & Miller, B. L. (2009). Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimer disease and associated disorders*, 23(4), 365–370. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181b5065d.
93. Kawai, Y., Suenaga, M., Takeda, A. et al. (2008). Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*. 70, 1390–1396. doi: 10.1212/01.wnl.0000310413.04462.6a.
94. Kawashima, M., Miyake, M., Kusumi, M., Adachi, Y. & Nakashima, K. (2004). Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Movement Disorders*, 19(10), 1239-40. doi: 10.1002/mds.20149

95. Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 9 (12), 1200–1213. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70212-X
96. Kingsbury, A. E., Bandopadhyay, R., Silveira-Moriyama, L., Ayling, H., Kallis, C., Sterlacci, W., Maeir, H., Poewe, W. & Lees, A. J. (2010). Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Movement Disorders*, 25(15), 2508–2515. doi: 10.1002/mds.23305
97. Koevoets, E. W., Schmand, B. & Geurtsen, G. J. (2018). Accuracy of Two Cognitive Screening Tools to Detect Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 5 259-264. doi: org/10.1002/mdc3.12597
98. Köllensperger, M., Geser, F., Ndayisaba, J. P. et al. (2010). Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Movement Disorders*, 25, 2604–12. doi: 10.1002/mds.23192
99. Kopeček, M., Stěpánková, H., Lukavský, J., Ripová, D., Nikolai, T., & Bezdíček, O. (2017). Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Applied neuropsychology. Adult*, 24(1), 23–29. doi: 10.1080/23279095.2015.1065261
100. Koukolík, F. (2000). Lidský mozek: funkční systémy: normy a poruchy. *Portál*.
101. Kulisevsky, J., & Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Movement disorders*, 24(8), 1103–1110. doi: 10.1002/mds.22506
102. Lange, K. W., Tucha, O., Alders, G. L. et al. (2003). Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *Journal of Neural Transmission*, 110(9), 983–995. doi: 10.1007/s00415-003-1102-2
103. Lee, Y. C., Williams, D. R., & Anderson, J. (2018). Prospective Characterization of Cognitive Function in Typical and 'Brainstem Predominant' Progressive Supranuclear Palsy Phenotypes. *Journal of Movement Disorders*, 11(2), 72–77. doi: org/10.14802/jmd.17067
104. Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., & Höglinger, G. U. (2016). The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Deutsches Arzteblatt International*, 113, 61–69. doi: 10.3238/arztebl.2016.0061

105. Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D. & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
106. Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M. C., Tröster, A. I., & Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Journal of Movement Disorders*, 26(10), 1814–1824. doi: org/10.1002/mds.23823
107. Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., Campbell, G., Dubois, B., Duvoisin, R. C., Goetz, C. G., Golbe, L. I., Grafman, J., Growdon, J. H., Hallett, M., Jankovic, J., Quinn, N. P., Tolosa, E. & Zee, D. S. (1996). Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 47(1), 1-9. doi: 10.1212/wnl.47.1.1
108. Litvan, I., Bhatia, K. P., Burn, D. J., Goetz, C. G., Lang, A. E., McKeith, I. et al. (2003). Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Journal of Movement Disorders*, 18, 467–86. doi: 10.1002/mds.10459
109. Litvan, I., Campbell, G., Mangone, C. A. et al. (1997). Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain*. 120, 65–74. doi: 10.1093/brain/120.1.65
110. Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Journal of the Movement Disorder*, 27(3), 349–356. doi: 10.1002/mds.24893
111. Litvan, I., Grafman, J., Gomez, C., & Chase, T. N. (1989). Memory impairment in patients with progressive supranuclear palsy. *Archives of neurology*, 46(7), 765–767. doi: org/10.1001/archneur.1989.00520430059018
112. Litvan, I., Mega, M. S., Cummings, J. L., & Fairbanks, L. (1996). Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 47(5), 1184–1189. doi: org/10.1212/wnl.47.5.1184
113. Lucas J. A., Ivnik R. J., Smith G. E., Bohac D. L., Tangalos E. G., Graff-Radford N. R. et al. (1998). Normative data for the Mattis Dementia Rating Scale. *Journal of*



- Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 536–547. doi: 10.1076/jcen.20.4.536.1469
114. Malloy, P. F., Cummings, J. L., Coffey, C. E., Duffy, J., Fink, M., & Lauterbach, E. C. (1997). Cognitive screening instruments in neuropsychiatry: A report of the committee on research Assessment of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 189-197. doi: 10.1176/jnp.9.2.189
  115. Marsili, L., Rizzo, G. & Colosimo, C. (2018). Diagnostic Criteria for Parkinson’s Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Frontiers in Neurology*. 9. doi: 10.3389/fneur.2018.00156
  116. Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 55, 1613–1620. doi: 10.1212/01.wnl.0000434309.85312.19
  117. Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Jean, L., Thivierge, S., Provencher, P., & Simard, M. (2011). Mattis Dementia Rating Scale 2: screening for MCI and dementia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 26(5), 389–398. doi: 10.1177/1533317511412046
  118. Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2012). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 25(2), 100–106. doi: 10.1177/0891988712445086
  119. Mattis S. (1988). Dementia Rating Scale: Professional manual. *Psychological Assessment Resources*.
  120. Mazancova, A. F., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2017). The Reliability of Clock Drawing Test Scoring Systems Modeled on the Normative Data in Healthy Aging and Nonamnesic Mild Cognitive Impairment. *Assessment*, 24(7), 945–957. doi: 10.1177/1073191116632586
  121. Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R. & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke’s Cognitive examination revised (ACE-r): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 21(11), 1078–1085. doi: 10.1002/gps.1610
  122. Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8–14. doi: org/10.1177/0963721411429458

123. Montreal Cognitive Assessment. (2019). Homepage. Dostupné z: <https://www.mocatest.org/>
124. Monza, D., Soliveri, P., Radice, D. et al. (1998). Cognitive dysfunction and impaired organization of complex motility in degenerative parkinsonian syndromes. *Archives of neurology*. 55(3), 372–378.
125. Morgan J. E. & Ricker J. H. (2018). *Textbook of Clinical Neuropsychology*. Taylor & Francis Ltd.
126. Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L. C. & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
127. Nevrlý, M., & Benetin, J. (2016). *Je třeba léčit demenci u Parkinsonovy nemoci?* *Neurologie pro praxi*, 17(5), 333-334. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2016/05/13.pdf>
128. Nikolai, T., Bezdíček, O. Vyhnálek, M. & Hort, J. (2012). Mírná kognitivní porucha: diagnostická jednotka nebo stádium předcházející demenci? *Československá psychologie*, 56, 374–390. Dostupné z: [https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201406-0008\\_Mirna\\_kognitivni\\_porucha\\_a\\_syndrom\\_demence\\_vysetreni\\_kognitivnich\\_funkci.php](https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201406-0008_Mirna_kognitivni_porucha_a_syndrom_demence_vysetreni_kognitivnich_funkci.php)
129. Nikolai, T., Michalec, J. & Maková, T. (2020). Klinická psychologie a neuropsychologie v neurologii a psychiatrii. In Uhrová, T., Roth, J. & kol. (2020). *Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi* (270-286). Maxdorf.
130. Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnalek, M., & Bezdicek, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimer's disease*, 61(3), 1233–1240. doi: 10.3233/JAD-170595
131. Nikolai, T., Štěpánková, H., & Bezdíček, O. (2014). Mírná kognitivní porucha a syndrom demence – vyšetření kognitivních funkcí. *Medicina pro praxi*, 11(6), 275-277. [https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201406-0008\\_Mirna\\_kognitivni\\_porucha\\_a\\_syndrom\\_demence\\_vysetreni\\_kognitivnich\\_funkci.php](https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201406-0008_Mirna_kognitivni_porucha_a_syndrom_demence_vysetreni_kognitivnich_funkci.php)
132. Orel, M. & Facová, V. (2009). *Člověk, jeho mozek a svět*. Praha: Grada.

133. O'Sullivan, S. S., Massey, L. A., Williams, D. R., Silveira-Moriyama, L., Kempster, P. A., Holton, J. L., Revesz, T., Lees, A. J. (2008). Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*. May. 1362-72. doi: 10.1093/brain/awn065
134. O'Toole, M. (2003). *Miller-Keane Encyclopedia & Dictionary of Medicine, Nursing & Allied Health. Revised Reprint*. Elsevier, Amsterdam.
135. Ozawa, T., Paviour, D., Quinn, N. P. et al. (2004). The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain*. 127, 2657-71. doi: 10.1093/brain/awh303
136. Papp, M. I., Kahn J. E. & Lantos, P. L. (1989). Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *Journal of the Neurological Sciences*, 94, 79-100. doi: 10.1016/0022-510x(89)90219-0
137. PAR, Inc. (1979). Products. Dostupné z: <https://www.parinc.com/Products/Pkey/90>
138. Parkinson, J. (1817). *Essay on the Shaking Palsy*. London: Sherwood, Neely and Jones.
139. Passafiume, D., Boller, F., & Keefe, M. C. (1986). Neuropsychological impairment in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders*, 374–383.
140. Paviour, D. C., Price, S. L., Jahanshahi, M., Lees, A. J., & Fox, N. C. (2006). Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21(7), 989–996. doi: org/10.1002/mds.20877
141. Paviour, D. C., Winterburn, D., Simmonds, S., Burgess, G., Wilkinson, L., Fox, N. C. et al. (2005). Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase*, 11, 274–82. doi: 10.1080/13554790590962933
142. Pekmezović, T., Ječmenica-Lukić, M., Petrović, I., Špica, V., Tomić, A. & Kostić, V. S. (2015). Quality of life in patients with progressive supranuclear palsy: one-year follow-up. *Journal of Neurology*. 262(9), 2042-8. doi: 10.1007/s00415-015-7815-3
143. Petrovic, I. N., Ling, H., Asi, Y. et al. (2012). Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Journal of the Movement Disorder*, 27, 1186-90. doi: 10.1002/mds.25115

144. Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1986). Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology*, 36(9), 1179–1185. doi: org/10.1212/wnl.36.9.1179
145. Pillon, B., Gouider-Khouja, N., Deweer, B., Vidailhet, M., Malapani, C., Dubois, B., & Agid, Y. (1995). Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: Comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 58 (2), 174–179. doi: 10.1136/jnnp.58.2.174
146. Pirker, U. W. (2004). SPECT v diagnostice parkinsonových syndromů. *Solen*, 7(4), 218-221. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/neu-200404-0008\\_SPECT\\_v\\_diagnostice\\_parkinsonovych\\_syndromu.php](https://www.solen.cz/artkey/neu-200404-0008_SPECT_v_diagnostice_parkinsonovych_syndromu.php)
147. Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W. et al. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Journal of the Movement Disorder*, 30, 1591–601. doi:10.1002/mds.26424
148. Potashkin, J. A., Santiago, J. A., Ravina, B. M., Watts, A., & Leontovich, A. A. (2012). Biosignatures for Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders patients. *PLoS One*, 7. doi: org/10.1371/journal.pone.0043595
149. Prasad, A., Bharathi, V., Sivalingam, V., Girdhar, A., & Patel, B. K. (2019). Molecular Mechanisms of TDP-43 Misfolding and Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 25. doi: org/10.3389/fnmol.2019.00025
150. Preiss, M., Bartoš, A., Čermáková, R., Nondek, M., Benešová, M., Rodriguez, M., Raisová, M., Laing, H., Mačudová, G., Bezdíček, O. & Nikolai, T. (2012). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha Klinické vyšetření základních kognitivních funkcí*. Praha: Psychiatrické centrum Praha.
151. Rajput, A. H., Rozdilsky, B., & Rajput, A. (1991). Accuracy of Clinical Diagnosis in Parkinsonism — A Prospective Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 18(3), 275-278. doi: 10.1017/S0317167100031814
152. Rascovsky, K., Salmon, D. P., Hansen, L. A., & Galasko, D. (2008). Distinct cognitive profiles and rates of decline on the Mattis Dementia Rating Scale in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 373–383. doi: 10.1017/S135561770808051X

153. Reitan, R. & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: theory and clinical interpretation*. Tucson: Neuropsychology Press.
154. Rektor, I. & Rektorová, I. (2003). *Centrální poruchy hybnosti v praxi: Movement Disorders*. Praha: Triton.
155. Rektor, I. (2001). *Kognitivní poruchy u pacientů u Parkinsonovy nemoci*. Parkinson, 9. Dostupné z: <http://www.spolecnost-parkinson.cz/res/data/014/001572.pdf>
156. Rektor, I. (2001). *Úvod k hlavnímu tématu: Onemocnění extrapyramidového systému*. Solen, 2(1), 20-21. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/neu-200101-0007\\_Uvod\\_k\\_hlavnimu\\_tematu\\_Onemocneni\\_extrapyramidoveho\\_systemu.php](https://www.solen.cz/artkey/neu-200101-0007_Uvod_k_hlavnimu_tematu_Onemocneni_extrapyramidoveho_systemu.php)
157. Rektorová, I. & Roth, J. (2010). Demence s Lewyho tělísky a demence u Parkinsonovy nemoci. Kontroverze. Nejedná se o stejnou diagnózu. *Neurologie pro praxi*. Solen 11(5). Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2010/05/18.pdf>
158. Rektorová, I. (2007). Psychiatrické symptomy Parkinsonovy nemoci: diagnostika a léčba. *Neurologia Pre Prax*, 8(5), 285-286 a 288 a 290. Dostupné z: [https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200705-0008\\_psychiatricke\\_symptomy\\_parkinsonovy\\_nemoci\\_diagnostika\\_a\\_lecba.php](https://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-200705-0008_psychiatricke_symptomy_parkinsonovy_nemoci_diagnostika_a_lecba.php)
159. Rektorova, I., Biundo, R., Marecek, R., Weis, L., Aarsland, D., & Antonini, A. (2014). Grey matter changes in cognitively impaired Parkinson's disease patients. *PloS one*, 9(1), e85595. doi: [10.1371/journal.pone.0085595](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085595)
160. Respondek, G., Roeber, S., Kretschmar, H. et al. (2013). Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Journal of the Movement Disorder*, 28, 504–509. doi: [10.1002/mds.25327](https://doi.org/10.1002/mds.25327)
161. Ressler, P. & Bártová, P. (2012). Parkinsonské syndromy – MSA a PSP jako charakterističtí zástupci. *Neurologie pro praxi*, 13(3), 127–130. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2012/03/03.pdf>
162. Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S. et al. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. European community concerted action on the epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 62, 10–15. doi: [10.1136/jnnp.62.1.10](https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.10)

163. Ring, H. A., & Serra-Mestres, J. (2002). Neuropsychiatry of the basal ganglia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 72(1), 12–21. doi: org/10.1136/jnnp.72.1.12
164. Rittman, T., Ghosh, B. C. P., McColgan, P. et al. (2013). The Addenbrooke's Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(5), 1–8. doi: 10.1136/jnnp-2012-303618
165. Robbins T. W., James, M., Owen, A. M., Lange, K. W., Lees, A. J., Leigh, P. N., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Summers, B. A. (1994). Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 79–88. doi: 10.1136/jnnp.57.1.79
166. Robbins, T. W., James, M., Lange, K. W., Owen, A. M., Quinn, N. P. & Marsden, C. D. (1992). Cognitive performance in multiple system atrophy. *Brain*, 115(1), 271–291. doi: org/10.1093/brain/115.1.271
167. Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Lange, K. W., Lees, A. J., Leigh, P. N., Marsden, C. D., Quinn, N. P., & Summers, B. A. (1994). Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57(1), 79–88. doi: 10.1136/jnnp.57.1.79
168. Rohrer, J. D., Paviour, D. C., Bronstein, A. M., O'Sullivan, S. S., Lees, A., Warren, J. D. (2010). Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis. *Journal of the Movement Disorder*, 25(2), 179–188. doi: 10.1002/mds.22946
169. Roth, J. (2020). Základní neurobiologické pojmy. In Uhrová, T., Roth, J. & kol. (2020). *Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi* (24–30). Maxdorf.
170. Rubínová, E., Nikolai, T., Marková, H., Siffelová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2014). Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: can more detailed scoring systems do the work?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(10), 1076–1083. doi: 10.1080/13803395.2014.977233
171. Růžička, E., Roth, J., & Kaňovský, P. (2000). *Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy*. Praha: Galén.

172. Seidl, Z. & Obenbergen, J. (2004). *Neurologie pro studium i praxi*. Grada.
173. Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(6), 548–561. doi: 10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u
174. Shulman, K. I., Shedletsky, R., & Silver, I. L. (1986). The challenge of time: Clock drawing and cognitive function in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1, 135–140. doi: org/10.1002/gps.930010209
175. Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Quinn, N. P. (1999). Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 354(9192), 1771-5. doi: 10.1016/s0140-6736(99)04137-9
176. Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Quinn, N. P. (1999). Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 354, 1771-5. doi: 10.1016/s0140-6736(99)04137-9
177. Siri, C., Duerr, S., Canesi, M. et al. (2013). A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type. *Journal of Neural Transmission*, 120(4), 613–618. doi: 10.1007/s00702-013-0997-x
178. Smith, G. E., Ivnik, R. J., Malec, J. F., Kokmen, E., Tangalos, E., & Petersen, R. C. (1994). Psychometric Properties of the Mattis Dementia Rating Scale. *Assessment*, 1(2), 123–132. doi: 10.1177/1073191194001002002
179. Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., deVeaux, R. D. & Pen-dlebury, W. W. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 55, 349–355. doi: 10.1001/archneur.55.3.349
180. Sonne, J., Reddy, V. & Beato, M. R. (2020). Neuroanatomy, Substantia Nigra. *StatPearls Publishing*, Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536995/>
181. Stankovic, I., Krismer, F., Jesic, A., Antonini, A., Benke, T., Brown, R. G., Burn, D. J., Holton, J. L., Kaufmann, H., Kostic, V. S., Ling, H., Meissner, W. G., Poewe, W., Semnic, M., Seppi, K., Takeda, A., Weintraub, D., Wenning, G. K., & Movement Disorders Society MSA (MODIMSA) Study Group (2014). Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Journal of the Movement Disorder Society*, 29(7), 857–867. doi: 10.1002/mds.25880

182. Steele, J. C., Richardson, J. C. & Olszewski J. (1964). Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*, 10, 333–359. doi: 10.1001/archneur.1964.00460160003001
183. Stemmerger, S., Scholz, S. W., Singleton, A. B. & Wenning, G. K. (2011). Genetic players in multiple system atrophy: unfolding the nature of the beast. *Neurobiology of Aging*. 32(10), 1924. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.001
184. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 18(6), 643. doi: org/10.1037/h0054651
185. Štěpánková, H. Nikolai, T. Lukavský, J. Bezdíček, O, Vrajová, M. & Kopeček, M. (2015). Mini-mental state examination – česká normativní studie. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78. Dostupné z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2015-1/mini-mental-state-examination-ceska-normativni-studie-50969>
186. The Cure Parkinson's Trust. (2020). *Alpha-synuclein and Parkinson's*. Dostupné z: <https://www.cureparkinsons.org.uk/why-alpha-synuclein>
187. Todorov, D. I., Capps, R. A., Barnett, W. H., Latash, E. M., Kim, T., Hamade K. C. et al. (2019). The interplay between cerebellum and basal ganglia in motor adaptation: A modeling study. *PLoS One* 14(4). doi: org/10.1371/journal.pone.0214926
188. Topinková, E., Jiráček, R., & Kožený, J. (2002). Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: sedmiminutový screeningový test. *Solen*, 3(6), 323-328. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/neu-200206-0010\\_Kratka\\_neurokognitivni\\_baterie\\_pro\\_screening\\_demence\\_v\\_klinicke\\_praxi\\_sedmiminutovy\\_screeningovy\\_t.php](https://www.solen.cz/artkey/neu-200206-0010_Kratka_neurokognitivni_baterie_pro_screening_demence_v_klinicke_praxi_sedmiminutovy_screeningovy_t.php)
189. Tošnerová T, Bahbouh R. (1998). Mini-Mental State – Rychlé orientační vyšetření kognitivního stavu. *Československá Psychologie*. 42(4), 328–333. Dostupné z: <https://psycnet.apa.org/record/1998-12660-004>
190. Toulouse, A. & Sullivan, A. M. (2008) . Progress in Parkinson's disease-where do we stand? *Progress in Neurobiology*, 85(4), 376-92. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.05.003
191. Trojanowski, J. Q. & Revesz, T. (2007). Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33, 615–620. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00907.x



192. Uhrová, T. & Roth, J. (2020). Multisystémová atrofie. In Uhrová, T., Roth, J. & kol. (2020). *Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi* (609-613). Maxdorf.
193. Uhrová, T. & Roth, J. (2020). Progresivní supranukleární obrna (Steeleův-Richardsonův-Olszewskiho syndrom). In Uhrová, T., Roth, J. & kol. (2020). *Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi* (614-616). Maxdorf.
194. Uhrová, T., Roth, J. & kol. (2020). *Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi*. Maxdorf.
195. Ulmanová, O., & Růžička, E. (2007). Parkinsonova choroba – diferenciální diagnostika a terapie. *Psychiatrie pro praxe*, 8 (2), 60-62. Dostupné z: [https://www.psychiatriepropraxi.cz/artkey/psy-200702-0003\\_Parkinsonova\\_nemoc-zaklady\\_terapie\\_a\\_diferencialni\\_diagnostiky.php](https://www.psychiatriepropraxi.cz/artkey/psy-200702-0003_Parkinsonova_nemoc-zaklady_terapie_a_diferencialni_diagnostiky.php)
196. Věchetová, G., Jarosová, Z., Orlíková, H., Bolceková, E., & Preiss, M. (2018). Měření kognitivních funkcí pomocí krátkých opakovatelných neuropsychologických baterií. *Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie*, 81. doi: 10.14735/amcsnn201829
197. Vokurka, M. & Hugo, J. (2015). *Velký lékařský slovník*. Praha: Maxdorf
198. Von Campenhausen, S. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15, 473–490. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.007
199. Vyhnálek, M., Bartoš, A., Dostál, V., Franková, V., Holmerová, I., Laczó, J. et al. (2012). Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. *Psychiatrie pro praxi*. 13(1), 19–24. Dostupné z: <https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2012/01/06.pdf>
200. Watanabe, H., Saito, Y., Terao, S. et al. (2002). Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 125, 1070-83. doi: 10.1093/brain/awf117
201. Wenning, G. K., Ben-Shlomo, Y., Hughes, A., Daniel, S. E., Lees, A. & Quinn, N. P. (2000). What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68(4), 434-40. doi: 10.1136/jnnp.68.4.434

202. Wenning, G. K., Geser, F., Krismer F. et al. (2013). The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *The Lancet Neurology*, 12, 264-74. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70327-7
203. Wenning, G. K., Litvan, I., Tolosa, E. (2011). Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. *Journal of the Movement Disorder*, 26(6), 1083-95. doi: 10.1002/mds.23713
204. Wojtala, J., Heber, I. A., Neuser, P., Heller, J., Kalbe, E., Rehberg, S. P. et al. (2019). Cognitive decline in Parkinson's disease: the impact of the motor phenotype on cognition. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90, 171–179. doi: 10.1136/jnnp-2018-319008
205. Yabe, I., Soma, H., Takei, A., Fujiki, N., Yanagihara, T., & Sasaki, H. (2006). MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: Analysis of 142 patients with probable MSA. *Journal of the Neurological Sciences*, 249, 115–121. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.064
206. Zhang, J., Rittman, T., Nombela, C., Fois, A., Coyle-Gilchrist, I., Barker, R. A. et al. (2016). Different decision deficits impair response inhibition in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain*. 139, 161–173. doi: 10.1093/brain/awv331

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Bazální ganglia a umístění substantia nigra (Blaus, 2014) .....	11
Obrázek 2: Hlavní rysy Parkinsonovy nemoci (Hawkes, Sethi & Swift, 2019).....	19
Obrázek 3: Atypický parkinsonismus (Goetz, 1987; Charcot 1888 a).....	26
Obrázek 4: Klinicko-patologická složitost PSP (Coughlin & Litvan, 2020).....	27
Obrázek 5: Rozvoj příznaků u MSA od premotorické fáze k fázi, kdy nastává úmrtí pacienta (Fanciulli & Wenning, 2015).....	33

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Klinická klasifikace parkinsonského syndromu (Ulmanová & Růžička, 2007; Fiala & Uhrová, 2020) .....	16
Tabulka 2: Motorické a non-motorické symptomy Parkinsonovy nemoci (upraveno dle Jankovic, 2007; Jech & Uhrová, 2020).....	20
Tabulka 3: Standardizované screeningové testy dostupné v ČR (Nikolai et al., 2020).....	40
Tabulka 4: Biologické zdůvodnění výzkumných hypotéz studie .....	52
Tabulka 5: Demografické údaje výzkumného souboru .....	56
Tabulka 6: Testy normálního rozložení zkoumaných proměnných.....	57
Tabulka 7: Celkové skóre DRS2 u jednotlivých skupin diagnóz .....	58
Tabulka 8: Skóre subškály Iniclace .....	62
Tabulka 9: Skóre subškály Konstrukce .....	64
Tabulka 10: Stručné statistické výsledky a vyjádření ke stanoveným hypotézám .....	68

## SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Krabicový graf srovnání celkových skóre DRS2 .....	59
Graf 2: Vztah délky progresu a celkového skóre DRS2 .....	60
Graf 3: Krabicový graf srovnání skóre subškály Pozornost .....	61
Graf 4: Krabicový graf srovnání skóre subškály Iniclace/Perseverace .....	63
Graf 5: Krabicový graf srovnání skóre subškály Konstrukce.....	65
Graf 6: Krabicový graf srovnání skóre subškály Koncepce .....	66
Graf 7: Krabicový graf srovnání skóre subškály Paměť .....	67
Graf 8: Střední hodnoty celkového skóre DRS2 u jednotlivých diagnóz.....	70

## ABSTRAKT

**Název práce:** Neuropsychologická diferenciální diagnostika vybraných extrapyramidových onemocnění

**Autor práce:** Bc. et Bc. Vendula Tegelová

**Vedoucí práce:** Mgr. et Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D.

**Počet stran a znaků:** 106; 198 530

**Počet příloh:** 1

**Počet titulů použité literatury:** 206

**Abstrakt:** Diplomová práce se zabývá vzhledem do problematiky extrapyramidového systému a jeho onemocnění a stěžejními strukturami extrapyramidového systému – bazálními gangliemi. Dále základním popisem Parkinsonovy nemoci (PN), progresivní supranuleární obrny (PSP) a multisystémové atrofie (MSA) s důrazem na kognitivní aspekty těchto onemocnění. Věnuje se také neuropsychologickému vyšetření v klinické praxi, podrobněji screeningovým metodám kognitivních funkcí, které jsou nezbytnou součástí diagnostiky kognitivních deficitů. Stručně popisujeme vybrané screeningové metody, včetně Mattisovy škály demence (DRS2), která je využita v empirické části práce. Teoretickou část uzavírá stručná rešerše studií, které zkoumají pomocí DRS2, ale i dalších screeningových metod, kognitivní deficit a kognitivní profil zejména u PN, PSP a MSA, ale i u další neurodegenerativních onemocnění. Empirická část práce se soustředí na analýzu výsledků DRS2 u pacientů s PN, PSP a MSA s přihlédnutím k době vzniku prvních motorických příznaků. Sekundárním cílem práce je interpretace kognitivních profilů v DRS2 a srovnání jejich trajektorií mezi diagnózami.

**Klíčová slova:** Parkinsonova nemoc, progresivní supranukleární obrna, multisystémová atrofie, Mattisova škála demence, DRS2, kognitivní profil

## ABSTRACT

**Title:** Neuropsychological Differential Diagnosis of selected Movement Disorders

**Author:** Bc. et Bc. Vendula Tegelová

**Supervisor:** Mgr. et Mgr. Tomáš Nikolai, Ph.D.

**Number of pages and characters:** 106; 198 530

**Number of appendices:** 1

**Number of references:** 206

**Abstract:** The diploma thesis deals with the insight into the problems of the extrapyramidal system and its diseases and the key structures of the extrapyramidal system - basal ganglia. Furthermore, a basic description of Parkinson's disease (PN), progressive supranuclear palsy (PSP) and multisystem atrophy (MSA) with emphasis on the cognitive aspects of these diseases. Thesis also deals with neuropsychological examination in clinical practice, in more detail screening methods of cognitive functions, which are a necessary part of the diagnosis of cognitive deficits. We briefly describe selected screening methods, including the Mattis dementia scale (DRS2), which is used in the empirical part of the work. The theoretical part concludes with a brief search of studies that examine using DRS2, but also other screening methods, cognitive deficit and cognitive profile, especially in PN, PSP and MSA, but also in other neurodegenerative diseases. The empirical part of the work focuses on the analysis of DRS2 results in patients with PN, PSP and MSA, taking into account the time of onset of the first motor symptoms. The secondary goal of this work is the interpretation of cognitive profiles in DRS2 and the comparison of their trajectories between diagnoses.

**Key words:** Parkinson disease, Progressive Spranuclear Palsy, Multiple System Atrophy, Mattis Dementia Rating Scale, DRS2, cognitive profile

## **SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha č. 1: Tabulka Spearmanova korelačního koeficientu vytvořená v programu SPSS

Příloha č. 1: Tabulka Spearmanova korelačního koeficientu vytvořená v programu SPSS

Correlations					
			délka progrese	Mattis CS	pozornost
Spearman's rho	délka progrese	Correlation Coefficient	1,000	,289 <sup>*</sup>	,106
		Sig. (2tailed)	.	,011	,364
		N	76	76	76
Mattis CS	Mattis CS	Correlation Coefficient	,289 <sup>*</sup>	1,000	,442 <sup>**</sup>
		Sig. (2tailed)	,011	.	,000
		N	76	76	76
pozornost	pozornost	Correlation Coefficient	,106	,442 <sup>**</sup>	1,000
		Sig. (2tailed)	,364	,000	.
		N	76	76	76
iniciace	iniciace	Correlation Coefficient	,334 <sup>**</sup>	,878 <sup>**</sup>	,296 <sup>**</sup>
		Sig. (2tailed)	,003	,000	,009
		N	76	76	76
konstrukce	konstrukce	Correlation Coefficient	,063	,471 <sup>**</sup>	,000
		Sig. (2tailed)	,589	,000	,999
		N	76	76	76
koncepce	koncepce	Correlation Coefficient	,311 <sup>**</sup>	,668 <sup>**</sup>	,156
		Sig. (2tailed)	,006	,000	,179
		N	76	76	76
paměť	paměť	Correlation Coefficient	,002	,586 <sup>**</sup>	,288 <sup>*</sup>
		Sig. (2tailed)	,985	,000	,012
		N	76	76	76

**Correlations**

			iniciace	konstrukce	koncepce
Spearman's rho	délka progrese	Correlation Coefficient	,334**	,063	,311**
		Sig. (2tailed)	,003	,589	,006
		N	76	76	76
Mattis CS		Correlation Coefficient	,878**	,471**	,668**
		Sig. (2tailed)	,000	,000	,000
		N	76	76	76
pozornost		Correlation Coefficient	,296**	,000	,156
		Sig. (2tailed)	,009	,999	,179
		N	76	76	76
iniciace		Correlation Coefficient	1,000	,352**	,407**
		Sig. (2tailed)	.	,002	,000
		N	76	76	76
konstrukce		Correlation Coefficient	,352**	1,000	,307**
		Sig. (2tailed)	,002	.	,007
		N	76	76	76
koncepce		Correlation Coefficient	,407**	,307**	1,000
		Sig. (2tailed)	,000	,007	.
		N	76	76	76
paměť		Correlation Coefficient	,304**	,274*	,375**
		Sig. (2tailed)	,008	,017	,001
		N	76	76	76



		paměť	
Spearman's rho	délka progrese	Correlation Coefficient	,002
		Sig. (2tailed)	,985
		N	76
Mattis CS		Correlation Coefficient	,586**
		Sig. (2tailed)	,000
		N	76
pozornost		Correlation Coefficient	,288*
		Sig. (2tailed)	,012
		N	76
iniciace		Correlation Coefficient	,304**
		Sig. (2tailed)	,008
		N	76
konstrukce		Correlation Coefficient	,274*
		Sig. (2tailed)	,017
		N	76
koncepce		Correlation Coefficient	,375**
		Sig. (2tailed)	,001
		N	76
paměť		Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2tailed)	.
		N	76