

doi: 10.14735/amcsnn202064

Neuropsychiatrické symptomy jako časná manifestace Alzheimerovy nemoci

Neuropsychiatric symptoms as early manifestation of Alzheimer's disease

Souhrn

Cíl: Neuropsychiatrické symptomy (NPS) jsou heterogenní skupina změn v osobnosti a chování, které lze pozorovat již v časných stádiích Alzheimerovy nemoci (AN). Mírná behaviorální porucha (mild behavioral impairment; MBI) je nová diagnostická kategorie popisující trvalé změny v osobnosti a chování s počátkem v pozdější fázi života. Na podkladě těchto kritérií byl vytvořen nový Dotazník mírné poruchy chování (Mild Behavioral Impairment Checklist; MBI-C) zaměřený na detekci NPS v časných stádiích AN. Cílem studie je představit námi adaptovanou českou verzi dotazníku MBI-C a studovat přítomnost a závažnost NPS na pilotním souboru pacientů. **Soubor a metodika:** Originální verze MBI-C byla adaptována do češtiny a administrována blízkým osobám 188 pacientů. Pacienti podstoupili komplexní neuropsychologické, neurologické vyšetření a zobrazení mozku a dle výsledků byli rozděleni do tří skupin: kognitivně zdraví (n = 69), amnestická mírná kognitivní porucha (amnesic mild cognitive impairment; aMCI) (n = 87) a demence při AN (n = 32). **Výsledky:** Pacienti s aMCI vykazovali v dotazníku MBI-C signifikantně vyšší skóre ve srovnání s kognitivně zdravými a zároveň nižší skóre než pacienti s demencí. Rozdíly byly patrné zejména v doménách nálady, motivace a kontroly impulzů. **Závěr:** Česká verze dotazníku MBI-C detekuje přítomnost NPS ještě před rozvojem syndromu demence a je dobře využitelná v klinické praxi.

Abstract

Aim: Neuropsychiatric symptoms (NPS) are a heterogeneous group of changes in personality and behavior that can be observed already in early stages of Alzheimer's disease (AD). Mild behavioral impairment (MBI) is a newly developed diagnostic category describing persistent changes in personality and behavior starting later in life. Based on these criteria, a new measure, the Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C) has been developed, aimed at detecting NPS in early stages of AD. The aim of this study is to present the newly adapted Czech version of the MBI-C and to explore the presence of NPS in a pilot group of patients. **Patients and methods:** The original MBI-C has been adapted to Czech and administered to close informants of 188 patients. The patients were divided according to the results of a complex neuropsychological, neurological examination and brain imaging into 3 groups: cognitively normal (N = 69), amnesic mild cognitive impairment (aMCI; N = 87) and dementia due to AD (N = 32). **Results:** Patients with aMCI expressed in the MBI-C significantly more severe score compared to cognitively normal subjects and less severe compared to dementia patients. The differences were observed mainly in affective, motivation and impulse control domains. **Conclusion:** The Czech version of the MBI-C detects the presence of NPS even before the onset of dementia syndrome and is useful in clinical practice.

Úvod

V souvislosti se stárnutím populace stoupá incidence Alzheimerovy nemoci (AN). V minulosti bylo pravidlem diagnostikovat toto onemocnění ve stadiu demence. S vývojem nové medicíny přímo zasahující do patofyziologie AN, u níž se předpokládá účinek zejména v časných stádiích tohoto onemoc-

nění, se současná diagnostika zaměřuje na časná stadia. Demenci předchází prodromální stadium zvané mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment; MCI), která je definována existencí objektivizovatelného kognitivního deficitu u ještě soběstačného pacienta [1]. MCI je heterogenní koncept zahrnující postižení nervového systému různé

etiologie. Ve stáří je MCI u většiny pacientů v příčinné souvislosti s časnými alzheimerovskými změnami – tzv. MCI při AN [2]. Stadiu MCI předchází stadium preklinické. V preklinickém stadiu jsou u pacienta již přítomny patologické změny v mozku detekovatelné pomocí biomarkerů, ale výkony při standardním neuropsychologickém vyšetření

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

V. Matušková, T. Nikolai,
H. Marková, K. Čechová,
J. Laczó, J. Hort, M. Vyhňálek

Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha
Mezinárodní centrum klinického
výzkumu, FN u sv. Anny v Brně



MUDr. Martin Vyhňálek, Ph.D.

Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
e-mail: martin.vyhnaelek@fnmotol.cz

Přijato k recenzi: 31. 7. 2019

Přijato do tisku: 4. 12. 2019

Klíčová slova

neuropsychiatrické symptomy – Alzheimerova nemoc – mírná behaviorální porucha – mírná kognitivní porucha

Key words

neuropsychiatric symptoms – Alzheimer's disease – mild behavioral impairment – mild cognitive impairment

Tab. 1. Kompletní diagnostická kritéria mírné behaviorální poruchy.

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

jsou ještě v normě [3]. U části osob jsou však již přítomny subjektivní stížnosti na pokles v kognici, přičemž specifické stížnosti byly asociovány s vyšším rizikem rozvoje kognitivního deficitu [4]. Tato část osob v preklinickém stadiu AN je definována jako subjektivní kognitivní pokles (subjective cognitive decline; SCD) [5].

Kromě kognitivního deficitu lze však u AN pozorovat i změny v osobnosti a chování. Tato heterogenní skupina změn byla nazvána neuropsychiatrické symptomy (NPS) neboli behaviorální a psychologické symptomy. Zahrnuje např. poruchy nálady, motivace, vnímání a obsahu myšlení, změny chování, příjmu potravy a poruchy spánku. Ve stadiu demence jsou NPS častým příznakem a s postupnou progresí nemoci se obvykle zvyrazňují. Uvádí se, že u 70–90 % pacientů s demencí se vyskytuje alespoň jeden NPS, přičemž časté jsou jejich kombinace. Proto byly zařazeny i do nových konsenzuálních diagnostických kritérií demencí různé etiologie [6–8] a jsou také součástí českých doporučených postupů pro diagnostiku demence u AN a jiných demencí [9]. Tyto symptomy mohou způsobit nejen zhor-

šení soběstačnosti a kvality života pacientů, ale i zátěž pečovateli, komplikace a nákladnost léčby a jsou nejčastějším důvodem institucionalizace [10].

V prodromálních a preklinických stadiích se NPS začaly zkoumat teprve nedávno a přítomnost alespoň jednoho příznaku byla pozorována u 35–75 % pacientů s MCI a u 18–30 % kognitivně zdravých starších osob v populaci [11–13]. Mezi nejčastější NPS v časných stadiích AN patří deprese, úzkost, apatie, iritabilita, agitace a poruchy spánku. Naopak bludy a halucinace jsou poměrně vzácné a vyskytují se až ve stadiu demence [14–19]. Nově vzniklé NPS prokazatelně zvyšují riziko rozvoje a progresu kognitivního deficitu u pacientů s MCI i u kognitivně zdravých starších osob [20–22]. Na rozsáhlé kohortě dobrovolníků studie Národního koordinačního centra pro Alzheimerovu nemoc (NACC) bylo recentně publikováno několik zajímavých zjištění:

1. Celkem 55 % kognitivně zdravých jedinců nad 60 let, kteří progredovali do MCI, vykazovalo NPS ještě před rozvojem kognitivního deficitu a dalších 24 % MCI rozvinulo NPS před rozvojem demence [23];

2. roční konverze pacientů s MCI a přítomností NPS do demence je 25 %, ve srovnání s 15 % pacientů s MCI dle populačních studií [24];
3. nižší přítomnost poruch nálady a jejich zlepšování v čase zvýšilo pravděpodobnost zpětného návratu z MCI do skupiny bez kognitivního deficitu [25].

Dlouho se uvažovalo, že změny v chování a osobnosti jsou u neurodegenerativních onemocněním důsledkem kognitivního postižení. Výzkumy se ale v poslední době spíše přiklánějí k hypotéze, že nově vzniklé a přetrvávající NPS jsou, podobně jako kognitivní postižení, přímým důsledkem neuropatologických změn v mozku. Zatímco nově vzniklé NPS jsou asociovány s vyšším rizikem progresu kognitivního deficitu, přítomnost izolovaných depresivních příznaků [26,27] či jiné psychiatrické poruchy [28] v mládí nebyla asociována s vyšším rizikem rozvoje demence. Poruchy nálady se také s vyšší pravděpodobností vyskytují u osob s rizikovým genotypem ApoE4 [29]. U MCI navíc současná přítomnost ApoE4 a deprese či apatie zvyšuje riziko progresu do demence výrazněji, než by odpovídalo prostému aditivnímu efektu [22].

I když se výzkum v této oblasti rychle rozvíjí, v praxi jsou NPS identifikovány často nepřesně nebo pozdě. MCI jako prodromální stadium se zaměřuje pouze na poruchy kognice a existenci NPS opomíjí. V praxi tak bývají nově vzniklé NPS ve stáří často považovány za počátek psychiatrického onemocnění, zejména depresivní poruchy [30]. To může vést k nesprávně stanovené diagnóze a oddalování správně cílené intervence. Analogický koncept, který by popisoval NPS ve stadiích předcházejících demenci, donedávna chyběl a v revidované formě byl publikován až v roce 2016 jako tzv. mírná behaviorální porucha (mild behavioral impairment; MBI) [31].

Mírná behaviorální porucha

Mírná behaviorální porucha je syndrom označující nově vzniklé změny v chování nebo osobnosti u starší populace s předpokladem neurodegenerativní etiologie. Iniciální pojetí mělo za cíl identifikovat časná stadia frontotemporální demence [32]. Avšak každá z demencí neurodegenerativní etiologie se může v časném stadiu manifestovat NPS. Proto byla kritéria rozšířena a v současnosti je MBI definována jako změny v chování nebo osobnosti udávané pacientem

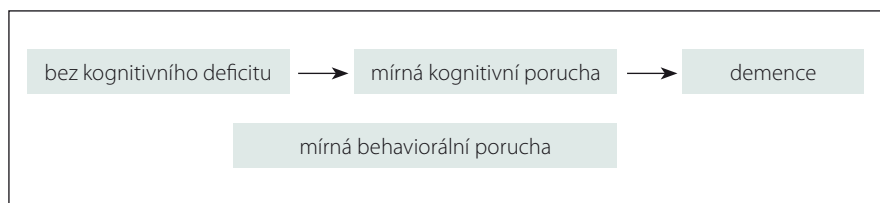
nebo jeho okolím s počátkem v pozdější fázi života (věk ≥ 50 let) trvající po dobu alespoň 6 měsíců a nezpůsobené jinou současnou psychiatrickou poruchou, traumatickým poškozením mozku ani užíváním psychotropních látek nebo medikace (viz diagnostická kritéria v tab. 1). Změny by měly způsobovat alespoň minimální postižení v oblasti interpersonálních vztahů nebo podávání výkonu na pracovišti. Pacient je ale plně soběstačný, nesplňuje tedy kritéria demence. MBI může být diagnostikována současně s MCI, avšak může kognitivní deficit i předcházet (obr. 1) [31].

Diagnostické nástroje měření neuropsychiatrických symptomů

Diagnostická kategorie MBI se snaží postihnout změny v chování a osobnosti ve stáří co nejčasněji a má potenciál přispět k zpřesnění diagnostického procesu neurodegenerativních onemocnění. Pro sledování NPS však existuje množství různých škál, což přispívá k výrazným rozdílům v udávaných prevalencích napříč studii.

Neuropsychiatrické symptomy lze v klinické praxi hodnotit několika způsoby – pozorováním a strukturovaným rozhovorem s pečovatелеm a pacientem či za použití standardizovaných dotazníků a škál. Za zlatý standard mezi škálami NPS je obecně považován Neuropsychiatrický inventář (Neuropsychiatric Inventory; NPI), který má formu strukturovaného rozhovoru s pečovatелеm [33]. Jeho zkrácená verze NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory – Questionnaire) ve formě dotazníku pro pečovatele patří v zahraničí k výzkumně i klinicky nejužívanějším nástrojům [34]. Naopak rozšířením původního NPI vznikla verze pro expertního klinika – NPI-C [35]. V praxi se také setkáváme s doménově specifickými nástroji určenými k hodnocení vlastního prožívání samotným pacientem, přičemž nejčastěji se hodnotí depresivní (Beckova škála deprese [BDI-II] [36], Geriatrická škála deprese [GDS-15] [37]) nebo úzkostná symptomatika (Beckova škála úzkosti [BAI] [38], Dotazník úzkosti a úzkostlivosti [STAI] [39]).

I když jsou výše zmíněné dotazníky validní a v praxi dobře etablované, většinou byly konstruovány a validovány na kohortě pacientů ve stadiu demence nebo u pacientů s psychiatrickým onemocněním. Nemusí tak být dostatečně senzitivní pro spektrum NPS obvyklé v časném stadiu neurodegenerace. Navíc posuzovaná doba trvání 1–4 týdny, která je u stávajících dotazníků obvyklá,



Obr. 1. Diagnostická kategorie mírné behaviorální poruchy.

Fig. 1. Diagnostic category of mild behavioral impairment.

může být příliš krátká na odlišení neurodegenerativní etiologie od přechodných narušení (např. poruchy přizpůsobení, vliv medikace či nedostatku spánku). Pro praxi je také důležitá časová úspornost administrace. Autoři konceptu MBI reflektovali tyto potřeby a na podkladě kritérií MBI vytvořili nástroj zaměřený přímo na detekci NPS ve stádiích předcházejících demenci – Dotazník mírné poruchy chování (Mild Behavioral Impairment – Checklist; MBI-C) [40].

Dotazník mírné poruchy chování

Dotazník mírné poruchy chování MBI-C byl publikován v roce 2017 pod záštitou neuropsychiatrické sekce mezinárodní Alzheimerovské společnosti. Jeho cílem je zachytit širší spektrum NPS v časovém horizontu 6 měsíců u pacientů v predementních stádiích (podrobný popis viz Metody).

Pouze dvě publikované studie se zabývaly prevalencí neuropsychiatrických příznaků a MBI u preklinických a prodromálních stádií za použití dotazníku MBI-C. U obou skupin zaznamenaly vysokou prevalenci NPS, alespoň 1 bod v dotazníku skórovalo 76 % pacientů s MCI a 55 % osob s SCD. Kompletní kritéria MBI však splňovalo pouze 14,2 % MCI [41] a 5,8 % SCD [42], protože NPS musí být dostatečně závažné, aby ovlivňovaly fungování v každodenních aktivitách. Design studií však neumožňuje zjistit, zda existují rozdíly ve skóre MBI-C mezi těmito diagnostickými skupinami.

Cíle této studie jsou: 1. představit námi nově přeloženou a adaptovanou oficiální českou verzi dotazníku MBI-C; 2. za pomoci dotazníku MBI-C sledovat přítomnost a závažnost NPS u klinicky a neuropsychologicky podrobně definovaného souboru osob bez kognitivního deficitu, s amnestickou formou MCI (aMCI) a demencí; 3. zjistit, zda je MBI-C schopen zachytit rozdíly v NPS v predementních stádiích; a 4. zjistit souvislost domény poruchy nálady v dotazníku MBI-C se sebezposuzujícími standardními dotazníky deprese a úzkosti.

Na základě znalostí o stoupající prevalenci a závažnosti NPS v závislosti na míře

kognitivního deficitu předpokládáme, že dotazník MBI-C, který byl vyvinut k zachytu časných změn, zachytí rozdíly již v predementních stádiích (mezi kognitivně zdravými osobami a aMCI). Na základě předchozích výzkumů NPS očekáváme nejvýraznější rozdíly v doméně motivace a poruchy nálady.

Metody

Účastníci

Do studie bylo zahrnuto 188 osob starších 50 let (průměrný věk 71,33 let; směrodatná odchylka [standard deviation; SD] = 8,04) vyšetřených v rámci Czech Brain Aging Study (CBAS). CBAS je longitudinálně probíhající studie Kognitivního centra Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a programu Dementia FNUSA – ICRC, jejímž hlavním cílem je identifikovat časné markery patologického stárnutí. Do studie CBAS jsou zahrnuty osoby odeslané praktickým lékařem nebo jiným specialistou pro stížnosti na kognici referované buďto samotným pacientem, jeho blízkou osobou nebo klinikem. Účastníci byli podrobně vyšetřeni (viz dále) a na základě neuropsychologického vyšetření klasifikováni do 3 skupin:

- Skupina s pravděpodobnou či možnou demencí při AN (smíšená prezentace s podílem vaskulárních změn) (AD; 32 osob) byla definována dle publikovaných kritérií [6].
- Skupina s MCI byla definována dle publikovaných kritérií [1] a zahrnovala osoby se subjektivními stížnostmi na kognici referovanými pacientem, blízkou osobou nebo klinikem, které měly objektivní postižení kognice ve standardním neuropsychologickém vyšetření, avšak v aktivitách denního života byly soběstačné. Postižení kognitivní domény znamenalo výkon v daném testu více než 1,5 SD pod věkově a vzdělanostně vázanou normou, zahrnutí byli pouze pacienti s postižením paměti, a to výlučně nebo v kombinaci s postižením jiné kognitivní domény (aMCI; 87 osob).

Tab. 2. Demografická a neuropsychologická charakteristika souboru.

	KZ n = 69 průměr (SD)	aMCI n = 87 průměr (SD)	AD n = 32 průměr (SD)	Rozdíly mezi skupinami
věk; rozsah	67,7 (0,77); 52–84	72,5 (0,84); 55–89	77,0 (1,16); 58–87	KZ < aMCI*** < AD*
pohlaví Ž/M (% žen)	46/23 (66,7)	36/51 (41,4)	22/10 (68,8)	KZ > aMCI**; AD > aMCI**
MMSE; rozsah	29,1 (0,12); 26–30	26,5 (0,28); 19–30	19,4 (0,63); 14–25	KZ > aMCI** > AD**
vzdělání	16,3 (0,35)	15,3 (0,35)	13,9 (0,51)	KZ > AD**
GDS-15	2,0 (0,25)	3,1 (0,3)	3,6 (0,57)	KZ < aMCI*; KZ < AD*
BAI	8,6 (0,91)	8,6 (0,89)	7,8 (1,21)	–
LP (jednotky)	16,0 (0,46)	7,2 (0,58)	1,3 (0,43)	KZ > aMCI** > AD**
AVLT I–V	54,7 (0,95)	32,6 (0,87)	N/A	KZ > aMCI**
AVLT po 30 min	11,7 (0,25)	3,4 (0,32)	N/A	KZ > aMCI**
opakování čísel popředu (skóre)	9,4 (0,24)	8,8 (0,27)	7,6 (0,3)	KZ > AD**
opakování čísel pozadu (skóre)	6,8 (0,23)	5,6 (0,22)	4,3 (0,26)	KZ > aMCI** > AD**
TMT A (čas)	38,5 (1,26)	55,7 (3,12)	108,5 (11,6)	KZ < aMCI* < AD**
TMT B (čas)	82,4 (3,0)	136,7 (7,57)	239,9 (24,44)	KZ < aMCI** < AD**
BNT 30 (počet chyb)	1,7 (0,26)	5,4 (0,44)	10,4 (0,87)	KZ < aMCI** < AD**
SVF – zvířata	25,9 (0,64)	17,9 (0,59)	10,1 (0,81)	KZ > aMCI** > AD**
FVF (písmena N, K, P)	49,1 (1,40)	37,1 (1,34)	25,7 (2,65)	KZ > aMCI** > AD**
ROCF kopie	31,0 (0,37)	26,5 (0,68)	21,5 (2,00)	KZ > aMCI** > AD**
ROCF reprodukce po 3 min	18,4 (0,73)	8,5 (0,67)	2,5 (0,64)	KZ > aMCI** > AD**

*p < 0,05; **p < 0,01

AD – demence při Alzheimerově nemoci s možným podílem vaskulárních změn; aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha; AVLT – Paměťový test učení; BAI – Beckova škála úzkosti; BNT – Bostonský test pojmenování; FVF – fonemická verbální fluence; GDS – Geriatrická škála deprese; KZ – kognitivně zdravé osoby; LP – logická paměť; M – muži; MMSE – Mini Mental State Examination; N/A – neměřeno; ROCF – Rey-Osterriethova komplexní figura; SD – standardní odchylka; SVF – sémantická verbální fluence; TMT – Test cesty; Ž – ženy

- Skupina s SCD (45 osob) na základě publikovaných kritérií [5] zahrnovala osoby se subjektivními stížnostmi na kognici, které v neuropsychologickém vyšetření skórovaly v rámci normy.

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

Do studie nebyly zahrnuty osoby s přítomností jiného psychiatrického či neurologického onemocnění (Parkinsonova nemoc, traumatické poškození mozku, CMP, dlouho-

dobé psychiatrické onemocnění [≥ 5 let], abúzus alkoholu), které by mohlo způsobit poruchy kognice či NPS.

Protokol vyšetření

Každý účastník absolvoval komplexní neurologické, neuropsychologické vyšetření a zobrazení mozku MR. Neuropsychologická baterie obsahovala skrínovací test Mini Mental State Examination (MMSE) [43] a českou verzi testové baterie Uniform Data Set (UDS) [44] sestávající z následujících testů: Logická paměť WMS-R – oddálené vybavení příběhu A (LP), Opakování čísel WAIS-III (Wechslerova inteligenční škála pro dospělé), Test cesty A (Trail Making Test; TMT A) a Test cesty B (TMT B), Bostonský test pojmenování (zkrácená 30položková verze), sémantická verbální fluence (SVF; zvířata). Baterie UDS byla doplněna testy: fonemická verbální fluence (FVF s využitím písmen N, K,

P) [45], Paměťový test učení (Auditory Verbal Learning Test; AVLT) [46] a Rey-Osterriethova komplexní figura (kopie a reprodukce po 3 min) [47]. Všichni účastníci dále vyplnili 2 sebesposuzovací škály ke zhodnocení depresivní a úzkostné symptomatologie: Geriatric Depression Scale (GDS-15) [37] a Beck Anxiety Inventory (BAI) [38]. Všechny diagnózy byly stanoveny na konsenzuálním diagnostickém sezení týmu neurologů a neuropsychologů.

Dotazník mírné poruchy chování MBI-C byl administrován blízkým osobám všech účastníků výzkumu. Dotazník obsahuje celkem 34 otázek, u kterých se hodnotí přítomnost symptomů jednoduchou formou ano/ne a jejich závažnost na třístupňové škále (1 – mírná změna, 2 – střední změna a 3 – výrazná změna). V souladu s kritérii MBI sleduje projevy pěti domén NPS – poruchy motivace (6 otázek zjišťujících zájem

a motivaci), poruchy nálady (6 otázek zaměřených na úzkostné a depresivní příznaky), poruchy kontroly impulzů (12 otázek zjišťujících kontrolu chování či impulzů, schopnost odložit uspokojení), nevhodné sociální chování (5 otázek zaměřených na dodržování sociálních norem, takt a empatii) a poruchy percepce a obsahu myšlení (5 otázek zaměřených na bludy a halucinace). Hodnotící osobou je primárně blízká osoba pacienta, přičemž přítomnost klinika není nutná.

Výstupem dotazníku je celkové skóre v rozsahu 0–102 bodů, které získáme prostým součtem všech odpovědí. Dále dotazník poskytuje 5 samostatných skóre dle jednotlivých hodnocených domén: poruchy motivace (0–18 bodů), poruchy nálady (0–18 bodů), poruchy kontroly impulzů (0–36 bodů), nevhodné sociální chování (0–15 bodů) a poruchy percepce a obsahu myšlení (0–15 bodů). Česká verze MBI-C byla přeložena z anglického originálu zkušeným klinikem a revidována kognitivními neurology a neuropsychology (MV, TN, HM, KČ). Zpětný překlad byl proveden nezávislým překladatelem, konzultován a schválen původním autorem dotazníku.

Do studie nebyly zahrnuty osoby, u nichž chyběly 4 a více z 34 položek v dotazníku (celkem 6 osob). Maximální odstup mezi jednotlivými vyšetřeními vč. vyplnění dotazníku byl 4 měsíce. NPS jsme považovali za přítomné, pokud osoba dosáhla alespoň 1 bod v jakémkoliv doméně dotazníku.

Statistické zpracování dat

Meziskupinové rozdíly v demografických údajích jsme porovnali pomocí analýzy kovariance (analysis of covariance; ANCOVA), zastoupení pohlaví pomocí χ^2 . Pro analýzu rozdílů v celkovém skóre MBI-C napříč jednotlivými skupinami jsme pro nesplnění předpokladu normálního rozložení použili logaritmované celkové skóre MBI-C a dále postupovali parametricky pomocí analýzy variance (analysis of variance; ANOVA) kontrolované pro věk a pohlaví účastníků. Pro analýzu rozdílů v jednotlivých doménových skórech MBI-C jsme použili neparametrický Kruskal-Wallisův test, post-hoc analýzy byly provedeny za použití Mann-Whitneyho U testu. Hladiny signifikance byly upraveny Holm-Bonferroniho korekcí pro vícenásobná porovnání. Spearmanovy korelace byly použity pro zjištění asociace mezi MBI-C doménou poruchy nálady a sebesposuzovacími škálami GDS-15 a BAI (rovněž s úpravou

hladin signifikance Holm-Bonferroniho korekcí pro vícenásobná porovnání). Velikosti efektu jsou uvedeny jako η^2 (eta-squared) nebo korelační koeficient r , přičemž za malý efekt považujeme $\eta^2 = 0,02$ – $0,13$ nebo $r = 0,1$ – $0,3$; za středně velký efekt považujeme $\eta^2 = 0,13$ – $0,26$ nebo $r = 0,3$ – $0,5$ a za velký efekt považujeme $\eta^2 > 0,26$ nebo $r > 0,5$. Všechny analýzy byly provedeny v programu SPSS (verze 20) (IBM, Armonk, NY, USA).

Výsledky

Demografická a neuropsychologická charakteristika souboru

Celkem bylo do studie zařazeno 188 osob, z toho 87 osob s aMCI, 32 osob s AD a 69 osob KZ. Jednotlivé diagnostické skupiny se významně lišily v zastoupení pohlaví (nižší zastoupení žen ve skupině aMCI oproti KZ a AD; $p < 0,01$), ve věku (skupina AD byla nejstarší; $p < 0,05$) a vzdělání (skupina AD měla oproti KZ průměrně nižší vzdělání; $p < 0,05$). Dle očekávání se skupiny dále vzájemně lišily ve skóre MMSE a ve výkonech napříč všemi neuropsychologickými testy. Osoby ve skupině KZ vykazovaly dle sebesposouzení nižší úroveň depresivní symptomatiky (GDS-15) než aMCI a AD. Naopak v sebesposouzení úzkostné symptomatiky (BAI) jsme nezjistili žádné rozdíly mezi diagnostickými skupinami. Blízkou osobou vyplňující dotazník MBI-C byli nejčastěji partneři/partnerky (69 %) nebo děti účastníků (23 %) a v 79% uváděli každodenní kontakt s účastníkem. Vztah ani intenzita kontaktu se napříč skupinami nelišily. Detailní charakteristika souboru je uvedena v tab. 2.

Výskyt neuropsychiatrických příznaků dle MBI-C

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

a objevovaly se častěji u aMCI (24 a 16 %) a AD (29 a 30 %).

Rozdíly v MBI-C mezi diagnostickými skupinami

V analýze ANCOVA kontrolované pro věk a pohlaví se skupiny výrazně lišily v celkovém skóre MBI-C ($F [2,181] = 23,85$; $p < 0,001$; $\text{partial } \eta^2 = 0,21$), bez významného ovlivnění této variability věkem ($F [1,181] = 1,69$; $p = 0,20$) nebo pohlavím účastníků ($F [1,181] = 1,02$; $p = 0,31$). V souladu s naším očekáváním dosahovala skupina KZ průměrného nejnižšího skóre MBI-C, skupina AD nejvyššího skóre a skupina aMCI skórovala mezi těmito dvěma skupinami. V jednotlivých doménách jsme napříč diagnostickými skupinami našli statisticky významné rozdíly v poruchách motivace ($\chi^2 [2] = 33,59$; $p < 0,001$) nálady ($\chi^2 [2] = 19,98$; $p < 0,001$), kontroly impulzů ($\chi^2 [2] = 32,14$; $p < 0,001$) a percepce a obsahu myšlení ($\chi^2 [2] = 11,39$; $p < 0,01$). KZ a aMCI se lišily v poruchách motivace ($U = 1912,5$; $p < 0,001$), náladu ($U = 2076$; $p = 0,001$) a kontroly impulzů ($U = 1946,5$; $p = 0,001$). U skupiny aMCI bylo oproti KZ naznačeno vyšší skóre i v poruchách percepce a obsahu myšlení ($p = 0,046$), po úpravě Holm-Bonferroniho korekcí ale tento rozdíl zanikl. Skupiny aMCI a AD se rovněž signifikantně lišily v poruchách motivace ($U = 1004,5$; $p = 0,019$), nálady ($U = 1030,5$; $p = 0,046$) a kontroly impulzů ($U = 677,5$; $p = 0,001$). Skupiny KZ a AD se signifikantně lišily v poruchách motivace ($U = 453$; $p < 0,001$), nálady ($U = 579$; $p < 0,001$), kontroly impulzů ($U = 308,5$; $p < 0,001$) a také percepce a obsahu myšlení ($U = 774,5$; $p = 0,001$). V doméně nevhodného sociálního chování jsme nenašli žádné významné rozdíly, což je důsledkem nízkého skóre ve všech skupinách. Celkové i doménové skóre v dotazníku MBI-C napříč diagnostickými skupinami jsou shrnuty v tab. 3. Jednotlivé rozdíly celkového skóre ilustruje obr. 2, rozdíly doménových skóre obr. 3.

Korelace s dotazníky depresivní a úzkostné symptomatiky

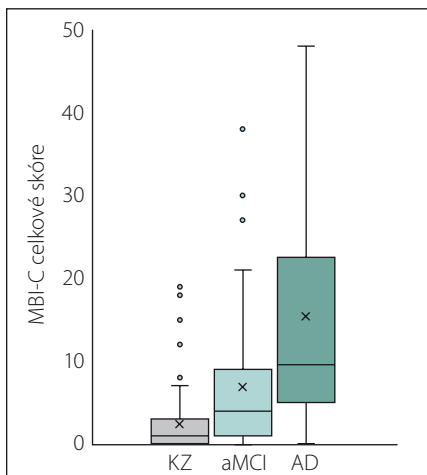
Skóre v doméně poruch nálady pozitivně korelovalo se sebesposuzujícím dotazníkem depresivní symptomatiky GDS-15 ve skupině KZ ($Rho = 0,41$; $p = 0,001$), aMCI ($Rho = 0,41$; $p < 0,001$) i ve skupině AD ($Rho = 0,36$; $p = 0,047$). Pozitivní korelace MBI-C s dotazníkem úzkosti BAI jsme rovněž pozorovali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

Tab. 3. Rozdíly ve skórech MBI-C mezi diagnostickými skupinami.

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

*velikost efektu při výsledku signifikantním na úrovni p upravené Holm-Bonferroniho korekcí

η^2 – velikost efektu pouze příslušnosti ke skupině na variabilitu celkového skóre MBI-C, vyjádřena jako eta squared; AD – demence při Alzheimerově nemoci s možným podílem vaskulárních změn; aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha; ANCOVA – analýza kovariance; K-W – Kruskal-Wallisův test; KZ – kognitivně zdraví; M – průměr; MBI-C – dotazník mírné behaviorální poruchy; n – počet; r_1 – velikost efektu pro data KZ vs. aMCI; r_2 – velikost efektu pro data aMCI vs. AD; r_3 – velikost efektu pro data KZ vs. AD; SD – standardní odchylka



Obr. 2. Celkové skóre MBI-C.

AD – pravděpodobná či možná demence při Alzheimerově nemoci; aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha; KZ – kognitivně zdravé osoby; MBI-C – Dotazník mírné behaviorální poruchy

Fig. 2. MBI-C total score.

AD – probable or possible dementia due to Alzheimer's disease; aMCI – amnesic mild cognitive impairment; KZ – cognitively healthy persons; MBI-C – Mild Behavioral Impairment Checklist

Diskuze

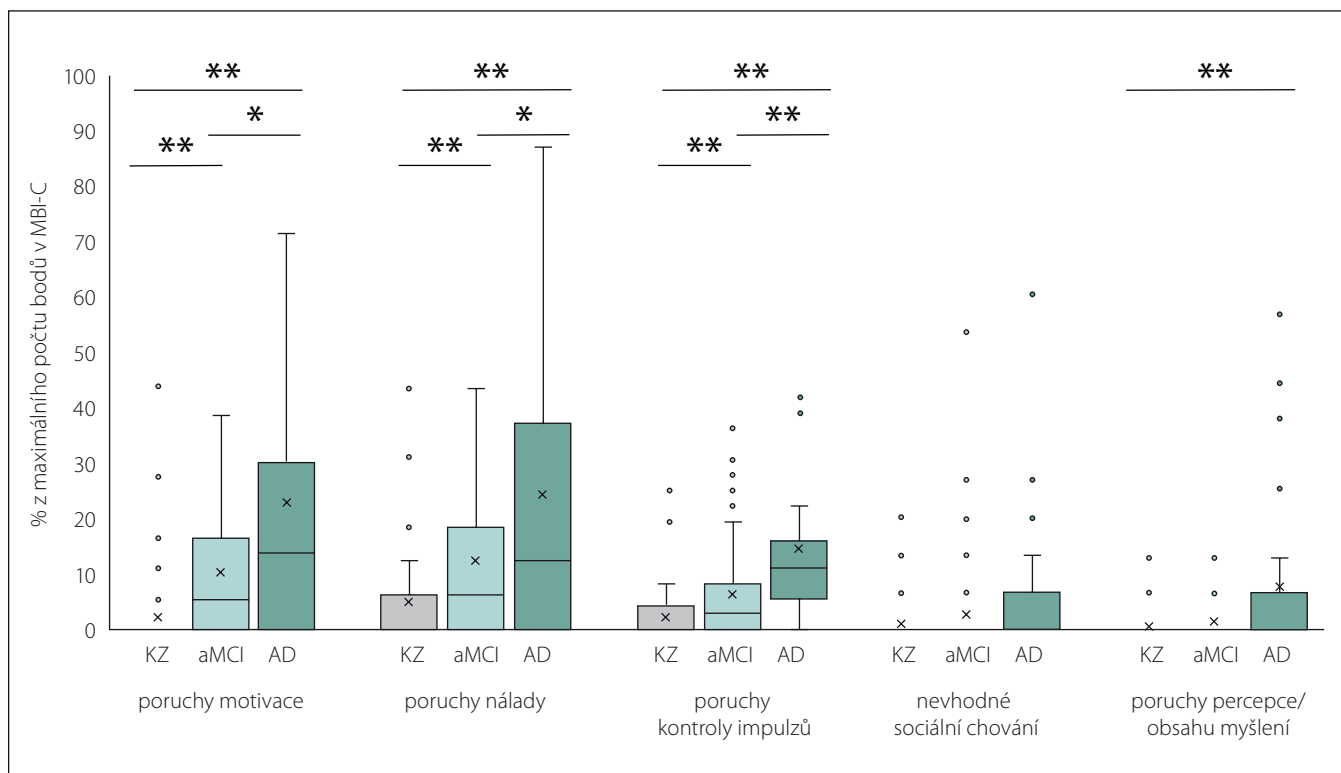
Představili jsme diagnostická kritéria MBI a námi adaptovanou českou verzi dotazníku MBI-C jako nový nástroj pro zachycení NPS v predementních stádiích. Dotazník vyplnily blízké osoby našich účastníků, především jejich partneři. Zjistili jsme, že MBI-C je schopen dobře detekovat přítomnost NPS v predementních stádiích. Rozdíly byly patrné nejenom v doméně poruch motivace a nálady, ale i v doméně kontroly impulzů.

Dle našeho očekávání se celkové skóre v dotazníku zvyšovalo napříč skupinami se vzrůstajícím kognitivním deficitem. Tyto výsledky jsou konzistentní se zjištěním klinických [48] i populačních studií [12,49], i když ty používaly ke zkoumání prevalence zejména Neuropsychiatrický inventář (NPI) jako zlatý standard měření NPS.

Námi zjištěná přítomnost a závažnost NPS hodnocena MBI-C u aMCI je ve shodě s nedávným zjištěním [41]. Ve skupině KZ jsme však pozorovali značně velký rozsah celkových skóre MBI-C, který může být způsoben sloučením zdravých dobrovolníků a osob s SCD. I když u SCD není přítomen

objektivní kognitivní deficit, příznaky úzkosti a deprese jsou u nich častější než u kognitivně zdravých osob bez stížností [50]. Je ale důležité poznamenat, že NPS se vyskytují i u zdravého stárnutí a jejich prevalence a závažnost nejsou doposud dobře prozkoumány.

Rozdíly mezi KZ a aMCI byly nejvíce patrné v doménách poruch motivace, nálady a kontroly impulzů. Obdobné výsledky byly publikovány v běžné populaci při použití NPI [49]. U klinické populace se nálezy různí, dle NPI se objevily rozdíly mezi SCD a MCI pouze v poruchách motivace a nálady [48]. V poslední době se ukazuje, že nově vzniklé poruchy nálady jako deprese či úzkost a poruchy motivace zvyšují riziko rozvoje kognitivního deficitu a progresu do demence [17,19,26,27]. Naproti tomu doména kontroly impulzů je poměrně heterogenní doménou a napříč studiemi je zkoumána nejednotně. Symptomy agitovanosti či impulzivita, které jsou její součástí, jsou však také častou nekognitivní prezentací v časných stádiích AN [14,48], přítomnost agitovanosti zvyšuje riziko progresu z MCI do demence [22]. V naší studii se u aMCI nej-



Obr. 3. Relativní doménová skóre MBI-C (v procentech z maximálního počtu bodů).

AD – pravděpodobná či možná demence při Alzheimerově nemoci; aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha; KZ – kognitivně zdravé osoby; MBI-C – Dotazník mírné behaviorální poruchy

Fig. 3. MBI-C relative domain scores (percentage of the maximum domain score).

AD – probable or possible dementia due to Alzheimer’s disease; aMCI – amnesic mild cognitive impairment; KZ – cognitively healthy persons; MBI-C – Mild Behavioral Impairment Checklist

častěji vyskytovaly podrážděnost (33 %), netrpělivost (31 %), tvrdohlavost/rigidita myšlení (32 %) a hádavost (26 %). Naproti tomu u KZ jsme pozorovali hlavně symptomy podrážděnosti a netrpělivosti, oproti aMCI však v mnohem menším zastoupení (13 a 17 %).

V doménách nevhodného sociálního chování a poruchách percepce a obsahu myšlení se skóre KZ a aMCI nelišilo. Nejedná se o překvapivý výsledek, protože poruchy sociálního chování jsou časným příznakem zejména frontotemporální demence [7,15], která byla vylučujícím kritériem v naší studii. U časných stadií AN je toto chování vzácné [11,15]. Rovněž bludy a halucinace bývají častěji spojovány s prodromálními stadii onemocnění s Lewyho tělísky [16]. U AN se obvykle vyskytují zejména v pozdějších stadiích demence, přičemž bludy často předcházejí halucinace [10,14]. Poruchy percepce a obsahu myšlení byly u naší skupiny AD častější než u KZ, a to zejména v položkách popisujících bludy; mezi skupinami aMCI a AD jsme naopak rozdíl nezaznamenali. Nutno

však zmínit, že naše studie zahrnovala pouze pacienty ve stadiu lehké demence. Pacienti ve stadiu středně těžké a těžké demence nebyli do této studie zařazeni.

Doména poruch nálady v MBI-C středně silně korelovala se sebeposuzujícími škálami depresivní (GDS-15) a úzkostné symptomatiky (BAI) u KZ a aMCI, což podporuje její validitu u těchto skupin.

Výsledky této studie je nutné interpretovat v kontextu jejích silných stránek i limitací. Silnou stránkou studie je podrobné vyšetření soubor pacientů i kognitivně zdravých osob. Vyšetření zahrnovalo komplexní neuropsychologické, neurologické vyšetření i neuroobrazovací metody. Jedná se o jednu z prvních studií srovnávající pomocí MBI-C úroveň NPS mezi osobami s demencí, aMCI a normální kognicí. Za limit studie považujeme nerovnoměrný počet osob napříč skupinami. I navzdory nižšímu počtu jsme však byli schopni najít statisticky významné rozdíly srovnatelné s podobnými studiemi. Nutno také uvést, že pouhé hodnocení přítomnosti počtu a závažnosti NPS pomocí

MBI-C neumožňuje stanovit, kolik lidí ze souboru osob bez demence splnilo kritéria MBI.

Co se týče samotného dotazníku, jeho výhodou oproti nejpoužívanějšímu NPI je delší posuzovaný časový úsek trvání symptomů (6 vs. 1 měsíc), což umožňuje vyloučit přechodná narušení, a tedy s větší pravděpodobností detekovat prodromální stadium demence [31].

Závěr

Námi adaptovaná česká verze dotazníku MBI-C detekuje přítomnost změn v chování a osobnosti ještě před rozvojem syndromu demence. Dotazník je zároveň krátký a jednoduše administrovatelný i bez přítomnosti klinika. Z těchto důvodů se ukazuje jako slibný nástroj pro použití při podezření na přítomnost NPS u pacientů v preklinických a prodromálních stadiích AN. Jeho validace vůči zlatému standardu je cílem budoucích studií.

Pro klinickou praxi je dotazník MBI-C aktuálně volně dostupný ke stažení na oficiální stránce www.mbitest.org [51].

Etické principy

Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací z roku 1975 (a jejími revizemi z let 2004 a 2008) a etickými standardy Etické komise 2. LF UK a FN Motol. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas schválený Etickou komisí 2. LF UK a FN Motol č. rozhodnutí: EK-701/16.

Grantová podpora

Výzkum byl podpořen projektem č. LQ1605 z Národního programu udržitelnosti II (MŠMT), MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203, IPE 2. LF UK No. 699012, projektem GA UK No. 692818 a projektem AZV – 16-27611A.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256(3): 183–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. 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. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Dubois B, Hampel H, Feldman HH et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016; 12(3): 292–323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.
- Markova H, Andel R, Stepankova H et al. Subjective Cognitive complaints in cognitively healthy older adults and their relationship to cognitive performance and depressive symptoms. *J Alzheimers Dis* 2017; 59(3): 871–881. doi: 10.3233/JAD-160970.
- Jessen F, Amariglio RE, van Bostel M et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10(6): 844–852. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2011; 7(3): 263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain J Neurol* 2011; 134(Pt 9): 2456–2477. doi: 10.1093/brain/awr179.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89(1): 88–100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- Ressner P, Hort J, Rektorová I et al. Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(4): 494–501.
- Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 2012; 3: 73. doi: 10.3389/fneur.2012.00073.
- Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(2): 115–126. doi: 10.1159/000112509.
- Geda YE, Roberts RO, Knopman DS et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(10): 1193–1198. doi: 10.1001/archpsyc.65.10.1193.
- Okura T, Plassman BL, Steffens DC et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms and their association with functional limitations in older adults in the United States: the aging, demographics, and memory study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(2): 330–337. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02680.x.
- Gallagher D, Fischer CE, Iacono A. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2017; 62(3): 161–169. doi: 10.1177/0706743716648296.
- Desmarais P, Lanctôt KL, Masellis M et al. Social inappropriateness in neurodegenerative disorders. *Int Psychogeriatr* 2018; 30(2): 197–207. doi: 10.1017/S1041610217001260.
- Fischer CE, Agüera-Ortiz L. Psychosis and dementia: risk factor, prodrome, or cause? *Int Psychogeriatr* 2018; 30(2): 209–219. doi: 10.1017/S1041610217000874.
- Ismail Z, Gatchel J, Bateman DR et al. Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria. *Int Psychogeriatr* 2018; 30(2): 185–196. doi: 10.1017/S1041610217001880.
- Krell-Roesch J, Lowe VJ, Neureiter J et al. Depressive and anxiety symptoms and cortical amyloid deposition among cognitively normal elderly persons: the Mayo Clinic Study of Aging. *Int Psychogeriatr* 2018; 30(2): 245–251. doi: 10.1017/S1041610217002368.
- Sherman C, Liu CS, Herrmann N et al. Prevalence, neurobiology, and treatments for apathy in prodromal dementia. *Int Psychogeriatr* 2018; 30(2): 177–184. doi: 10.1017/S1041610217000527.
- Geda YE, Roberts RO, Mielke MM et al. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am J Psychiatry* 2014; 171(5): 572–581. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13060821.
- Donovan NJ, Amariglio RE, Zoller AS et al. Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22(12): 1642–1651. doi: 10.1016/j.jagp.2014.02.007.
- Pink A, Stokin GB, Bartley MM et al. Neuropsychiatric symptoms, APOE ε4, and the risk of incident dementia: a population-based study. *Neurology* 2015; 84(9): 935–943. doi: 10.1212/WNL.0000000000001307.
- Wise EA, Rosenberg PB, Lyketos CG et al. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimers Dement (Amst)* 2019; 11: 333–339. doi: 10.1016/j.dadm.2019.02.006.
- Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS et al. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry* 2013; 21(7): 685–695. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.006.
- Sugarman MA, Allosco ML, Tripodis Y et al. Neuropsychiatric symptoms and the diagnostic stability of mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2018; 62(4): 1841–1855. doi: 10.3233/JAD-170527.
- Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A et al. Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(7): 712–718. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0660.
- Steenland K, Karnes C, Seals R et al. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. *J Alzheimers Dis* 2012; 31(2): 265–275. doi: 10.3233/JAD-2012-111922.
- Tapiainen V, Hartikainen S, Taipale H et al. Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: a nationwide nested case-control study. *Eur Psychiatry* 2017; 43: 92–98. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.02.486.
- Andrews SJ, Ismail Z, Anstey KJ et al. Association of Alzheimer's genetic loci with mild behavioral impairment. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2018; 177(8): 727–735. doi: 10.1002/ajmg.b.32684.
- Woolley JD, Khan BK, Murthy NK et al. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(2): 126–133. doi: 10.4088/JCP.10m06382oli.
- Ismail Z, Smith EE, Geda Y et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2016; 12(2): 195–202. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.017.
- Taragano F, Allegri R, Krupitzki H et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(4): 584–592. doi: 10.4088/jcp.08m04181.
- Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48 (5 Suppl 6): S10–S16. doi: 10.1212/wnl.48.5_suppl_6.105.
- Kaufner DJ, Cummings JL, Ketchel P et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12(2): 233–239. doi: 10.1176/jnp.12.2.233.
- de Medeiros K, Robert P, Gauthier S et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 2010; 22(6): 984–994. doi: 10.1017/S1041610210000876.
- Beck AT, Steer RA, Ball R et al. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996; 67(3): 588–597. doi: 10.1207/s15327752jpa6703_13.
- Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol J Aging Ment Health* 1986; 5(1–2): 165–173. doi: 10.1300/J018v05n01_09.
- Beck AT, Epstein N, Brown G et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56(6): 893–897. doi: 10.1037//0022-006x.56.6.893.
- The State-Trait Anxiety Inventory (STAI). [online]. Available from URL: <https://www.apa.org/pi/about/publications/caregivers/practice-settings/assessment/tools/trait-state>.
- Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): a rating scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia populations. *J Alzheimers Dis* 2017; 56(3): 929–938. doi: 10.3233/JAD-160979.
- Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment-checklist in people with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2018; 66(1): 83–95. doi: 10.3233/JAD-180131.
- Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 2019; 31(2): 231–239. doi: 10.1017/S1041610218000698.
- Štěpánková H, Nikolai T, Lukavský J et al. Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(1): 57–63.
- Nikolai T, Stepankova H, Kopecek M et al. The uniform data set, Czech version: normative data in older adults from an international perspective. *J Alzheimers Dis* 2018; 61(3): 1233–1240. doi: 10.3233/JAD-170595.
- Nikolai T, Štěpánková H, Michalec J et al. Testy verbální fluence, česká normativní studie pro osoby vyššího

věku. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(3): 292–299. doi: 10.14735/amcsnn2015292.

46. Bezdicek O, Stepankova H, Moták L et al. Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: normative data. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2014; 21(6): 693–721. doi: 10.1080/13825585.2013.865699.

47. Drozdová K, Štěpánková H, Lukavský J et al. Normativní studie testu Reyovy-Osterriethovy komplexní

figury v populaci českých seniorů. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(5): 542–549.

48. Sheikh F, Ismail Z, Mortby ME et al. Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *Int Psychogeriatr* 2018; 30(2): 233–244. doi: 10.1017/S104161021700151X.

49. Mortby ME, Ismail Z, Anstey KJ. Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based

sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults. *Int Psychogeriatr* 2018; 30(2): 221–232. doi: 10.1017/S1041610217001909.

50. Hill NL, Mogle J, Wion R et al. Subjective cognitive impairment and affective symptoms: a systematic review. *Gerontologist* 2016; 56(6): e109–e127. doi: 10.1093/geront/gnw091

51. MBIttest. [online]. Available from URL: <https://mbit-test.org/>.

TERAPIE tv

MEDICÍNA NA VLASTNÍ OČI

STUDIO MEDICÍNA
Diskusní pořad o otázkách zdravotní péče v ČR

FORUM Z
Interview s klíčovými hráči zdravotního systému

AKTUÁLNÍ PŘÍSPĚVKY
Kongresové zpravodajství pro odbornou veřejnost

HLEDÁ SE ČESKÁ VĚDA. ZN.: SVĚTOVÁ!
Představení nadějných projektů, na kterých pracují čeští vědci

ŽIVOT S DIAGNÓZOU
Nemoc a její léčba primárně očima pacienta

www.terapie.tv