

# **Pražská vysoká škola psychosociálních studií**



## **Normativní studie Edinburské kognitivně-behaviorální zkoušky na české populaci**

Nina Soósová

vedoucí diplomové práce: doc. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

**Praha 2020**

**Prague College of Psychosocial Studies**



**A Normative Study of the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS  
Screen (ECAS) in the Czech Population**

Nina Soósová

The Diploma Thesis Work Supervisor: doc. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

**Prague 2020**

### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně. Veškeré použité podklady, ze kterých jsem čerpala informace, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a citovány v textu podle normy APA.

V Praze dne

Podpis

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala panu doc. Mgr. Ondřeji Bezdíčkovi, Ph.D. za pomoc při vzniku této práce, jejím vedení, za všechny věcné připomínky a vstřícnost při vypracovávání. Stejně tak všem dobrovolníkům, kteří se do výzkumu ochotně zapojili, a umožnili tak vznik této práce.

**Anotace:**

Diplomová práce se zabývá normativní studií Edinburské kognitivně-behaviorální zkoušky (ECAS) na české populaci ( $n = 96$ ). Jejím cílem je poskytnout statistická data na zdravém souboru z české populace pro zavedení testu do běžné klinické praxe. Data byla sesbírána na zdravé populaci, konkrétně 96 jedincích, kteří nemají psychiatrickou či neurologickou diagnózu. Práce vyhodnocuje percentilové výsledky zdravé populace, které budou sloužit jako hodnoty k vyhodnocování testu. Zkouška ECAS obsahuje subtesty, k jejichž vyplnění je zapotřebí minimální motorická aktivita. Test slouží k zjišťování úrovně kognitivních funkcí pacientů s poruchami hybnosti, se zaměřením na pacienty s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS), a také k vyhodnocení behaviorálních změn u pacientů. Kognitivní deficity tak mohou být měřeny přesněji, bez zkreslení výsledků testu poruchami hybnosti. ECAS se ukázal jako citlivý na měření kognitivních deficitů s dostatečnou reliabilitou, a má tak potenciál stát se využívaným nástrojem při vyšetření kognitivních funkcí u nemoci ALS nebo kognitivního deficitu u jiných vážných onemocnění s poruchami hybnosti.

**Klíčová slova:**

Edinburská kognitivně-behaviorální škála, kognitivní deficit, reliabilita, validita, amyotrofická laterální skleróza

**Abstract:**

The aim of this diploma thesis was to report normative data for the Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) on the Czech population. This thesis provides statistical data on a healthy population from the Czech Republic (n = 96). The main purpose of this study is to start using the ECAS in a clinical practice. The data were administrated on healthy population, specifically 96 people without psychiatric or neurologic condition. The work presents percentile scores on a healthy population that will serve for the administration of the ECAS. The ECAS contains subtests that do not require any motor activity from the patients to complete the test. ECAS was primarily designed for patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) but it can be used for patients with movement disorders in general. It can also monitor behavioural changes in patients. Cognitive deficits can be measured more accurately, without distorting the test results by movement disorders. ECAS is used as a sensitive tool for measuring cognitive deficits with sufficient reliability. It has the potential to become a useful tool in the examination of cognitive functions in ALS disorder or cognitive deficits in serious diseases with movement disorders.

**Key words:**

Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS screen, cognitive deficit, reliability, validity, amyotrophic lateral sclerosis

## **OBSAH**

Úvod	10
Teoretická část	12
1. Význam normativní studie	12
2. ECAS popis	13
2.1. Testový materiál	15
2.2. Vývoj ECAS	18
2.3. Administrace	19
2.4. Skórování ECAS	19
2.5. Psychometrická analýza	20
2.5.1. Validita ECAS	21
2.5.2. Reliabilita ECAS	22
3. ECAS a diagnostika kognitivních funkcí	22
3.1. ECAS a exekutivní funkce	24
3.2. ECAS a jazyk a fluence	24
3.3. ECAS a zrakově-prostorové schopnosti a paměť	25
3.4. ECAS a sociální kognice	25
4. Využití	26
5. Amyotrofická laterální skleróza	27
5.1. Formy amyotrofické laterální sklerózy	28
5.2. Epidemiologie	29
5.3. Etiopatogeneze	30
5.3.1. Genetické faktory	32
5.3.2. Excitotoxicita	32
5.3.3. Oxidativní stres	33
5.3.4. Další příčiny	33

5.4. Klinický obraz	34
5.5. Diagnostika	36
5.5.1. Elektromyografie	37
5.5.2. Další vyšetření	37
5.5.3. Diferenciální diagnostika	38
5.6. Terapie a možnosti léčby	38
6. Neuropsychologická vyšetření u ALS	41
6.1. Profil kognitivního deficitu u ALS	42
6.2. Profil neuropsychiatrických projevů u ALS	43
6.3. Profil funkčního postižení u ALS (aktivity denního života)	44
6.4. Psychologické intervence a psychoterapie u ALS	45
6.5. Role psychologa a pomocných profesí v diagnostice ALS	47
Výzkumná část	49
1. Cíle výzkumu	49
1.1. Výzkumné hypotézy	49
2. Metody získávání dat a respondenti	50
2.1. Sběr dat	51
2.2. Statistická analýza	51
2.3 Demografie souboru	51
3. Výsledky	54
3.1. Vliv demografických charakteristik	54
3.2. Reliabilita	55
3.3. Normalita rozložení dat	56
3.4. ECAS a souvislost s funkčností a depresí u zdravých jedinců	57
3.5. Popisná statistika	58
3.6. Interkorelace subškál ECAS	59
3.7. Percentily	61



Diskuse	63
Závěr	69
Reference:	70
Seznam použitých zkratek	83
Seznam tabulek	85

## Úvod

Se stárnoucí populací se dočkáme i nárůstu pacientů, kteří budou trpět kognitivními obtížemi. Pro některé v rámci onemocnění bude náročnější plnit složité motorické úlohy, které jsou v testových bateriích obsaženy. Jde například o překreslování, či manipulaci s předměty. Pro tuto populaci chybí test vyšetřující kognici, aniž by obsahoval motorickou komponentu. Práce zabývající se zkouškou ECAS byly zatím pilotní a validační studie, které zpracovaly statistické parametry testu, jako je reliabilita a validita.

V teoretické části představuji ECAS jako testový materiál a nastiňuji k jakému vývoji během několika let došlo. Jak se administruje, skóruje a popsány jsou nové verze. ECAS je k tomuto datu již 6 let testem, který po celém světě validovalo či standardizovalo 22 zemí. Ve světě došlo k vytvoření nových verzí testu, které by měly zabránit efektu učení a umožnit tak opětovné testování v čase. Proběhl pokus o zjednodušení testu ECAS do metody snímání očních pohybů. Jde o snahu přiblížit se i té nejproblematictější testovatelné skupině lidí, s motorickými i řečovými obtížemi. Test ukazuje ohromný potenciál být screeningovým testem, který zachytí nejen kognitivní obtíže v jednotlivých subtestech a doménách testu, ale který dokáže také upozornit na jiná onemocnění v počátku, jako je například počínající Alzheimerova nemoc. Popsání psychometrické analýzy ukazuje, jaké má test statistické parametry ve výzkumech v ostatních zemích. Je popsáno, jak je spolehlivý, rozlišuje mezi zdravými kontrolami a pacienty s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS).

Další podkapitola se věnuje zkoušce ECAS a její schopnosti zhodnotit kognitivní funkce. Zmiňuje, jaké funkce bývají u ALS nejvíce postižené a dává je do souvislosti s již provedenými výzkumy a k čemu je dobrý multidoménový test pro diagnostiku. Jednotlivé subtesty jsou prezentovány do kapitol, kde jsou podrobněji rozepsány a popsána jejich funkce v testu.

Velkou kapitolou a pomyslné členění teorie tvoří popsání onemocnění ALS. Jelikož byl test primárně vytvořen se záměrem využití u těchto pacientů, je důležité pochopit etiopatogenezi, klinický obraz a diagnostiku. Kapitola představuje i možné příčiny, proč onemocnění vzniká a na jakých principech funguje. Pacienti mají postižené buď řečové či motorické schopnosti, a tak je problematické jejich kognitivní výkony v klasických testech objektivně zhodnotit. Test díky své nenáročnosti umožní

testovat jedince s jinými motorickými onemocněními či postiženími, ale také ty, kteří mají poruchu řeči, ať už v důsledku onemocnění či traumatického poškození. Kapitola klade důraz na představení neuropsychologie a důležitost psychologa v diagnostice kognice u ALS. Popsány jsou typické změny v kognitivních funkcích, neuropsychiatrické projevy a fungování pacientů.

Ve výzkumné části je popsána praktická část výzkumu. Přesný popis respondentů, sběr dat, jaká kritéria byla použita, použitá metodologie a postupy pro vyhodnocení nasbíraných dat. Zanalyzována je spolehlivost testu a popsány cut-off skóre, pro vytvoření norem pro klinickou praxi. Je shrnuto proč se výzkum prováděl, hypotézy, co bylo jeho cílem a čemu se věnuje.

V poslední kapitole je konečné zhodnocení výsledků hypotéz a jejich interpretace. Diskuse shrnuje poznatky, jejich využití a srovnání se zahraničními výzkumy a zda jsou výsledky v souladu. Závěr se věnuje přínosu práce, jejímu využití v klinické praxi a zhodnocení. Cílem práce je zobrazení percentilových norem testu, otestování vlivu věku a vzdělání pro jeho další zkoumání a postupné zařazení do diagnostických nástrojů v běžném klinickém prostředí.

## **Teoretická část**

### **1. Význam normativní studie**

Normativní studie a data jsou důležitou součástí každého uvedení (nejen) nových kognitivních testů do klinické praxe. Často jim předcházejí validační studie, které mapují vlastnosti testů a mnohdy porovnávají, zda testy měří to, co opravdu mají, v porovnání s již standardizovanými materiály (Bezdíček et al., 2018). Podávají nám přehled o tom, jakou má test reliabilitu neboli spolehlivost, a validitu. Data udávají hodnoty, jako jsou průměry, směrodatné odchylky, percentily, cut-off skóre, vážené skóre (Phukan et al., 2012).

Při zkoumání vlastností testu je zapotřebí dbát i na specifitu a senzitivitu vzhledem ke zvolenému kritériu. Ta značí schopnost testu správně zachytit (detekovat) zkoumaný jev (v tomto případě deficit) a zároveň zhodnotit počet falešně pozitivních a falešně negativních chyb testu, tj. stanovit jeho chybovost vzhledem ke kritériu (ROC analýza). Pokud chceme jedince objektivně testovat a na základě testů diagnostikovat stav kognice, je nutné, aby diagnostická metoda tyto parametry splňovala.

Vývoj normativních studií začíná pilotním výzkumem, který mapuje problém (v tomto případě diagnostický test), hodnotí jeho základní atributy a charakteristiky. V další fázi výzkum přechází k validační studii, která na menším souboru participantů zkoumá, jakou má test reliabilitu a validitu. Zda například dokáže rozlišovat mezi zdravým a klinickým souborem. Normativní studie je potom završení celého procesu, kdy se test standardizuje. Musí prokázat svou reliabilitu, validitu a prezentovat normy, dle kterých se bude test vyhodnocovat. Díky tomu je možné rozlišit mezi zdravými jedinci a jedinci, u kterých se začíná manifestovat či již manifestuje kognitivní deficit.

## 2. ECAS popis

ECAS, celým názvem Edinburská kognitivně behaviorální zkouška pro amyotrofickou laterální sklerózu (ALS), je kognitivní test vytvořený primárně pro pacienty trpící ALS a neobsahující žádné motorické komponenty. Zhodnocení kognice může být u pacientů náročné, vzhledem k častému výskytu problémů s mluvením, psaním a kreslením. V mnoha zemích je to vůbec první nástroj hodnotící široké spektrum kognitivních funkcí a zároveň behaviorální stav pacienta (Lulé et al., 2015, Ye et al., 2016). ECAS se postupně stává celosvětově využívaným screeningovým nástrojem pro potenciální kognitivní deficit u pacientů trpící ALS v oblasti paměti, zrakově prostorových schopností, sociální kognice, jazyka a verbální fluence (Abrahams et al. 2014, Niven et al., 2015).

ECAS je jedinečný tím, že umožní pacienty s ALS otestovat, aniž by měli zkrácené výsledky. Dle výsledků je v následné péči možné použít vhodné intervence pro zkvalitnění života pacientů s ALS. Obsahuje 15 krátkých úloh, které otestují rozumové schopnosti jedince a poskytnou přehled o jeho kognitivním profilu. U pacientů jsou problémy v kognici běžným jevem, ale jejich správné otestování značně ztěžují projevy onemocnění. Tento test ale nepomůže pouze jim. Najde své uplatnění u dalších chorob s postižením motorického aparátu či řečových schopností. Test je rychlý, pacienty jeho vyplnění nevyčerpá a poskytne lékařovi či psychologovi ucelené diagnostické informace. Jeho administrace trvá v řádech desítek minut a velice přehledně se vyhodnocuje.

ECAS obsahuje nejen přehled o rozumových schopnostech pacienta, ale také o jeho chování. To bývá u tohoto onemocnění v pozdějších fázích velmi často také narušeno. Test obsahuje dotazník pro pečující osoby, který skóruje behaviorální projevy onemocnění u pacientů. Mapuje, jak se mění pacientova soběstačnost, jeho chování a projevy v osobnosti. Pacient se může projevovat nevhodným společenským chováním, být impulzivní, chovat se apaticky nebo kompulzivně. Odborníkům se tak dostává komplexnější přehled o stavu pacienta z výsledků diagnostického testu a z dotazníku vyplněného pečujícími.

Nesporná výhoda testu je rychlost jeho provedení (od cca 15 do 20 minut dle progresu onemocnění) a dostupnost, jelikož není nutné k testu zakupovat licenci. To umožňuje distribuci testu po jeho standardizaci do všech zdravotnických zařízení a soukromých praxí. Test byl primárně vytvořen pro pacienty s ALS, nicméně je

užitečný také pro lidi se špatnou motorikou, zejména u Parkinsonovy nemoci či paraplegie, které ovlivňují výkon v kognitivních testech (Crockford et al, 2018). Oproti jiným testům, jako Montreálský kognitivní test (MoCA) (Kopeček et al., 2013, Nasreddine et al., 2005) nebo Frontal assessment battery (FAB) (Dubois et al., 2000), které bylo schopno dokončit 89 % a méně osob, ECAS bylo ve výzkumech schopno dokončit 100 % pacientů s ALS (Poletti et al., 2016). I to značí, že pro pacienty kompletní dokončení testu nepředstavuje problém.

## 2.1. Testový materiál

Jelikož je u neuropsychologického vyšetření zapotřebí rychlé zhodnocení kognitivních funkcí, které má být také všestranně zaměřené, používají se velmi často screeningové testy. Ty jsou časově méně náročné a zaměřují se na otestování většiny rozumových schopností. Jejich administrace závisí na stavu pacienta, přesto však poskytují rychlý přehled stavu jedince a dávají nám možnost zhodnotit, jakým směrem se diagnostika bude ubírat. Vyšetříme také více pacientů, během kratšího časového úseku, než by to bylo s většími neuropsychologickými bateriemi.

Test je velice komplexní, jelikož zahrnuje obdobné subtesty, které jsou součástí standardizovaných a úzce specifických testů a baterií. Nabízí široké spektrum testování kognice, obdobné testům, které se v klinické praxi používají, fungují, jsou standardizované, ale zaměřují se jen na jednu určitou doménu (např. paměť, verbální fluenci či zrakově-prostorové schopnosti). Přesto je však důležité brát v potaz, že test je screeningový. Dá nám představu o tom, v jakých částech kognice má jedinec obtíže, ale je dobré provést i další neuropsychologické testování. Baterie jsou sice zdoluhavé, pro pacienty mnohdy náročné, a mohou podhodnocovat výsledky pacientů, podávají nám však další ucelenější a podrobnější informace o výkonu. Diagnostika by měla být vždy komplexní. ECAS oproti jiným screeningovým testům není zpoplatněn, a tak je jeho používání zdarma. Díky tomu, že není nutné kupovat licenci na test, se dostane do každého zdravotnického prostředí.

Testování ECAS začíná seznámením pacienta s tím, jak vše probíhá a co se od něj očekává. Vyšetřující vyzve pacienta, aby si přichystal brýle a použil veškeré pomůcky, které pro porozumění testu potřebuje. Po seznámení zadá administrátor první úlohu. **Pojmenování** známých obrázků, které měl pacient možnost za svůj život poznat, může být užitečným nástrojem v rozpoznání příznaků u sémantické demence či traumatických poškozeních (Lambon et al., 1998) a rozlišení kognitivních změn. Jedná se o obrázek štíra, harmoniky, veverka, mašle, helikoptéry, lišky, sekery, a labuť. Nejznámějším testem na pojmenování obrázků a zkoumáním deficitů v této oblasti je BTS (Boston naming test) (Goodglass, Kaplan & Weintraub, 1983), který se skládá z černobílých kreseb znázorňujících běžně používané a známé předměty.

Obdobným úkolem je subtest *porozumění*, kde pacient spojuje popisované obrázky z úlohy pojmenování s větami, kde je popis těchto slov. Do věty se vždy doplňuje, co nejvhodnější slovo z obrázků, které byly použity v předešlé úloze. Další úkol je *hláskování slov*. Hláskování v české verzi testu je doslovný překlad slov z anglické verze. Jsou to slova jako např. partner, obálka, skateboard, sušenka nebo ramínko na šaty. V potaz se bohužel nebere rozdílnost českého a anglického jazyka. Česká fonetická transkripce není tak náročná, jako v anglickém jazyce, jelikož mnoho slov se hláskuje tak, jak zní. Je tedy sporné, co a zda tato úloha měří to, k čemu byla zařazena do ECAS. Tyto dvě domény testuje psycholingvistická baterie Psycholinguistic Assessments of Language Processing in Aphasia (PALPA), vytvořená pro zhodnocení porozumění řeči u lidí s afázií, která se komplexně zaměřuje na skladbu vět, jazyka a syntax (Kay et al., 1996).

*Bezprostřední vybavení, oddálené vybavení, rekognice a číselný rozsah pozpátku* je adaptací na test obsažený ve Wechslerově inteligenční škále pro dospělé (WAIS III) (Wechsler, 1981), který byl validovaný i v České republice (Preiss et al., 1993). Probandovi je na začátku testu přečten krátký příběh, který si má zapamatovat a v průběhu testu je na něj opět dotazován. Každá část textu, kterou si proband vybaví a je v textu podtržena, je ohodnocena jedním bodem. Na základě porovnání bezprostředního vybavení a oddáleného vypočítáme skóre oddáleného vybavení. Rekognice zjišťuje, zda si participant příběh s nápovědou vybaví přesně. Jsou mu čteny věty a on odpovídá, zda jsou pravdivé, či nepravdivé. Číselný rozsah pozpátku zkoumá paměť a exekutivní funkce jedince. Pacient má za úkol zopakovat čísla, jak jdou pozpátku, tedy opačně, než říká administrátor. Pokud má jedinec zhoršenou paměť, zapamatuje si zpravidla pouze kratší číselné řady. U exekutivních funkcí má pacient problém podržet informace ohledně instrukcí a má tendence opakovat čísla tak, jak je administrátor říká. Nezopakuje je tedy pozpátku.

Dalším subtestem u vyšetření exekutivních funkcí je *doplňování vět*, kdy proband musí doplnit nedokončené souvětí. Slovo však nesmí dávat s obsahem věty žádný smysl. Opět je tento subtest velmi obtížným pro jedince s deficitem v exekutivních funkcích. Zadání se totiž nesoustředí jen na jedno zadání a úkol, a to vymyšlení konce věty, ale je obohaceno o ztížení vymyslet naprosto nevhodné zakončení věty. Tento úkol dobře poukazuje na obtíže v exekutivě. Obdobnou validovanou metodou je The Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) (Delis et al., 2001),



neuropsychologický test, měřící verbálně a neverbálně exekutivní funkce (Ellis, 2001). Skládá se z devíti subtestů, podobným těm hodnotící exekutivní funkce v ECAS.

Pro vyhodnocení řeči a fluence jsou zde obsaženy subtesty jako **hláskování** a **fluence na písmena K a P**. Fluence má stejná pravidla jako u testu Verbální fluence. Jedinec má za úkol napsat co nejvíce slov na písmeno K, aniž by to byly názvy měst, jména či čísla. U písmene P je úkol ztížený. Úkolem je napsat co nejvíce slov na písmeno P, ale zadání udává, aby slovo mělo přesně čtyři písmena. Opět se nesmí jednat o názvy měst, jmen a číslovky. Zajímavé je sledovat odpovědi kvalitativně. Zda jedinec jmenuje všechna slova z určité kategorie, či volí slova nesystematicky z kategorií, které si nejsou příbuzné a náhodně se objevují v jeho výběru.

**Číselný rozsah pozpátku a test cesty** skvěle zmapuje exekutivní funkce, při čemž test cesty je možné provádět slovně, a tudíž minimalizovat zkreslení výsledku, pokud má pacient problém s motorikou. **Zrakově prostorové schopnosti** jsou v testu zjišťovány na základě spojení číslice a bodu, a není potřeba manipulace s kostkami, jako je tomu u testu WAIS III (Wechsler, 1981). Proband má za úkol slovně označit číslici, která je spojena s tečkou v obrázku a počítat obrazce z krychlí. Obdobné prostorové úlohy jsou také v Reyově figuře (Meyers & Meyers, 1996). Poslední testovanou doménou je **sociální kognice**, která uzavírá zmapování stavu pacienta. Obdobný test “The reading mind in the eyes” byl sestaven pro testování sociální kognice, kdy lidé hodnotí fotografie obličeje a očí a snaží se přiřadit k nim emoce (Baron-Cohen et al., 2001). Test je bohatý na subtestové materiály a citlivý na odchylky pacienta ve výsledném skórování. Mohl by být užitečným nástrojem pro psychology či neurology.

## 2.2. Vývoj ECAS

Původní verze ECAS poprvé vznikla v roce 2013 (Abrahams & Bak, 2013). Jedná se o poměrně mladý diagnostický nástroj zaměřený na mapování řeči, exekutivních funkcí, fluence, sociální kognice, paměti a zrakově-prostorových schopností. Test je přeložen do několika světových jazyků, včetně češtiny a slovenštiny, a studie se dále rozšiřují. Pilotní, validační a normativní byly do dnešního dne provedeny již ve 22 zemí například v Číně, Itálii, Norsku či Holandsku. Už nyní existují ve světě rozšířené a nové verze ECAS, u nás ale stále normativní studie pro původní test chybí. Ta je nezbytnou součástí pro používání testu.

Crockford et al. (2018) představil novou verzi ECAS, a to verze ECAS A, ECAS B a ECAS C. Má být alternativou pro klasickou formu a umožnit tak přesnější testování v čase, kdy by nebylo nutné vyčkávat na opětovné testování kognice, a nedocházelo tak ke zkreslení výsledků efektem učení. Snaha modifikovat test pro jeho širší využití je patrná. Studie se snažila o prezentování nových verzí. Cílem bylo zjistit vnitřní reliabilitu všech 3 verzí a zda nové verze snižují efekt učení (Crockford et al, 2018). Verze se ukázaly jako ekvivalentní k originální verzi.

Jelikož je ALS progresivní a smrtelné onemocnění, přibývá výzkumů a nových metod na testování kognice u pacientů a vytváření variant, které budou pacienty co nejméně zatěžovat a zároveň budou co nejpřesnější. Jednou z nich je například metoda, která využívá pohyby očí. Někteří pacienti s ALS mohou mít okulomotorické poruchy (Hicks et al., 2013). Ovšem pro mnoho pacientů, kteří mají problémy s motorikou a mluvením, by tato metoda byla vhodná pro detekci kognitivních poruch. Keller et al. (2017) se ve svém výzkumu snažil představit mobilní screeningovou metodu snímající pohyby očí na základě škály ECAS a demonstrovat její využití pro ALS pacienty v praxi. Celková přesnost výkonů byla u standardní verze 82 % a u verze měřící oční pohyby 83 % (Keller et al., 2017). Škála tak umožňuje svou komplexností a vlastnostmi měření vyvíjet nové metody a testování do budoucna umožnit i skupinám lidí s nejrůznějšími druhy postižení. Metoda prokázala vysokou specifitu a rozlišení mezi pacienty ALS se značnými kognitivními obtížemi a zdravým kontrolním souborem. Samozřejmě i tato verze má svá úskalí, jako je potenciační chyba II. typu, ale mohla by sloužit lidem, kteří kvůli nemoci nejsou schopni mluvit či psát.

### 2.3. Administrace

Pro administraci testu je nutné zaškolení a seznámení se s testem. Administrátor by měl na začátku zjistit, zda má pacient motorické obtíže, a zda bude test provádět verbálně, nebo má problémy s artikulací a zvolí si psanou formu. Pacient by si měl vzít na testování brýle a vypnout pomocná zařízení, například při subtestu hláskování. Výhodou je, že tento vysoce klinický nástroj je možné administrovat bez neuropsychologického vzdělání zdravotním pracovníkem (Crockford et al., 2018).

Test má dvě části. Testovou část a dotazníkové šetření soběstačnosti a chování, které vyplňuje pečující osobu. Nabízí se nám touto formou komplexní informace jak o kognitivním stavu pacienta, tak jeho sociálním životě. Test zabere zhruba 15–20 minut, záleží na stavu pacienta a jeho rychlosti. Během vyšetření čte administrátor nahlas instrukce a zapisuje si do archu body u jednotlivých úkolů pro vyhodnocení výsledného skóre. Jednotlivé škály (paměť, řeč, fluence, zrakově-prostorové schopnosti, exekutivní funkce) jsou tvořeny subtesty, které se sčítají pro výsledné ohodnocení.

### 2.4. Skórování ECAS

Jednotlivé subtesty tvoří výsledky pro škálu řeči, fluence, paměti, zrakově-prostorové paměti a exekutivních funkcí. Fluence, řeč a exekutivní funkce pak tvoří skór ALS specifické a paměť se zrakově prostorovými schopnostmi ALS nespecifické. Součtem ALS specifické a nespecifické dostaneme celkový skór ECAS. V řeči jsou sečteny body z úkolů pojmenování, porozumění a hláskování. Verbální fluence je složena z fluence na písmeno K a P a exekutivní funkce z číselného rozsahu pozadu, testu cesty, doplňování vět a sociální kognice. Maximální součet bodů v ALS specifické je 100 bodů. Skóry jsou tedy tvořeny velice podrobnými údaji a široce zaměřeným měřením.

Ve skóre ALS nespecifické se sčítají skóre z paměti a zrakově-prostorových schopností. Paměť tvoří bezprostřední vybavení, skóre oddáleného vybavení, rekognice po oddálení a zrakově-prostorové schopnosti počítání teček, kostek a poloha čísel. Maximální obodování je 36. Celkově může pacient získat maximální počet 136 bodů. Skóre jsou bezprostředně po úkolu zaznamenány do archu, pouze oddálené vybavení je nutné vypočítat dle vzorce, který je do testu vložen. Oddálené vybavení vydělené bezprostředním vybavením a vynásobené stem nám dá procentuální hodnotu uložené

informace. U ALS specifické a celkové skóre ECAS byl viděn rozdíl, nicméně ve studii na čínské populaci (Ye et al., 2016) nebyl zpozorován rozdíl mezi pacienty a kontrolní skupinou v paměti, zrakově-prostorové funkci a ALS nespecifické.

Behaviorální dotazníková část je tvořena deseti otázkami, na které pečující odpovídá NE/ANO a skórují se kladné odpovědi. Maximální počet je 10 bodů. Následuje vyhodnocení symptomů, kde pečující zaškrtně kategorii, ve které se vyskytla alespoň jedna kladná odpověď. U krátkého screeningu psychóz jsou pouze tři otázky s odpověďmi NE/ANO, ve kterých je výsledný skór 3 body. Posledním dotazníkovým šetřením je zmapování počátků nemoci a trvání symptomů.

## 2.5. Psychometrická analýza

Ve světě se ukázal ECAS jako validní a reliabilní nástroj. Mnoho výzkumů prokázalo jeho schopnost zachytit kognitivní funkce a behaviorální profil pacienta. Lékaři oceňují nejen diagnostický přínos, ale také změny v chování, které dotazník zachycuje. U pacientů s ALS vykazuje vysokou senzitivitu a specifitu pro kognitivní a behaviorální změny, a to dokonce i v počátcích nemoci (Niven et al., 2015). ECAS demonstruje vysokou vnitřní konzistenci což značí, že jednotlivá subtestová skóre dobře korelují s celkovým skóre (Abrahams et al., 2014).

Z dat, která jsou k dispozici ze studií provedených ve světě, vykazuje ECAS dobré statistické výsledky. ECAS dosáhl velmi vysoké senzitivity (hodnoty 1) u specifických domén a specifity v celkovém skóre (0,8) a u nespecifických domén středně vysokých údajů (paměť 0,5, zrakově prostorové schopnosti 0,33) (Pinto-Grau et al., 2017). Stanovené kritické cut-off skóre pro věk pod 65 let byly pro vzdělání kratší než 12 let následující: ECAS celkový 96, ALS specifická 70, ALS nespecifická 23, řeč 23, fluence 13, exekutivní funkce 29, paměť 11 a zrakové schopnosti 10. U věku nad 65 let a vzděláním delším než 12 let se skóre liší takto: ECAS celkový 100, ALS specifická 73, ALS nespecifická 24, řeč 25, fluence 15, exekutivní funkce 28, paměť 12, zrakové schopnosti 10. Pro porovnání výsledků, u lidí nad 65 let a vzděláním kratším než 12 let byly skóre značně nižší. ECAS celkový 76, ALS specifická 57, ALS nespecifická 15, řeč 18, fluence 14, exekutivní funkce 21, paměť 6 a zrakové schopnosti 9. Ovšem v případě italské verze (Poletti et al., 2016) délka onemocnění nekorelovala s celkovým skóre ECAS ( $r = -0,07$ ,  $p = 0,4443$ ), ALS specifickou ( $r = -0,12$ ,

$p = 0,2163$ ). Demonstrovala také vysokou vnitřní konzistenci a silnou konvergentní validitu s klinicky užívanými metodami.

I nová verze ECAS se ve výzkumu prokázala jako užitečný nástroj. Pokud uijeme směrodatnou odchylku 2, cut-off skóry pro ALS-specifickou byl 77,75 a pro testy ECAS A-B-C 76 (Crockford et al, 2018). To značí, že výsledky jsou homogenní. Psychometrická analýza nové verze ECAS-B a ECAS-C se ukázala jako ekvivalentní k originální verzi a otevřela tak možnosti monitorovat dlouhodobě kognitivní funkce a behaviorální profil pacientů s ALS v klinické praxi (Crockford et al, 2018).

Také parametry nové možné metody testování prostřednictvím očních pohybů z výzkumu Kellera et al. (2017) ve Spearmanově korelační analýze ukázaly signifikantní kongruenci mezi výsledky ve standardní a oční verzi v řeči ( $\rho = 0,728$ ,  $p = 0,034$ ), zrakově-prostorových schopnostech ( $\rho = 0,379$ ,  $p = 0,009$ ), exekutivních funkcí ( $\rho = 0,520$ ,  $p < 0,001$ ), verbální fluenci ( $\rho = 0,313$ ,  $p = 0,034$ ) a celkovém skóre ( $\rho = 0,393$ ,  $p = 0,007$ ). Studie ukázala, že je reliabilní.

### **2.5.1. Validita ECAS**

Validita je důležitou položkou v testování, která nám říká, zda test měří to, pro co byl vytvořen. Díky tomu můžeme objektivně naměřené hodnoty vyhodnocovat. Pokud test není spolehlivý, nemůže být validní.

ECAS se ve výzkumech ukázal jako validní nástroj. V porovnání s Addenbrookským kognitivním testem (ACE-III) (Beránková et al., 2015, Hsieh et al., 2013) měl ECAS dobrou konvergentní validitu a má nižší efekt stropu. Hodí se tedy jako screeningový nástroj u pacientů s kognitivními obtížemi a motorickými, exekutivními obtížemi a u mírných kognitivních obtíží či začínající demenci (Valenzuela et al., 2018). Jeho plnění je pro jedince náročnější a nedosahují plného počtu bodů. U české verze se ukázalo, že významně rozlišuje mezi ALS a kontrolní skupinou ( $p < 0,001$ ) a dokáže tak zachytit kognitivní poruchy u ALS (Bezdíček et al., 2018).

### 2.5.2. Reliabilita ECAS

Při standardizování diagnostického testu je důležité, aby byl spolehlivý. Reliabilita zkoumá, jak spolehlivě test měří vlastnost, pro kterou byl vytvořen. Reliabilita jde ruku v ruce s validitou, kdy je důležité, aby byl test nejen spolehlivý, ale aby bylo platné to, co test měří. Reliabilita je součástí diagnostických metod, statistiky a psychometrie. Cílem zkoumání reliability je opakovaným měřením dosáhnout stejných hodnot. To, jakým způsobem je test utvořen, ovlivňuje sílu reliability. Test může mít nízkou reliabilitu, jelikož obsahově je jeho struktura nehomogenní.

ECAS prokázal dobrou reliabilitu jak v originální verzi, tak v jiných validačních studiích. V čínské verzi měla Cronbachova alfa hodnotu  $\alpha = 0,74$ , která byla v prvotním výzkumu dostatečná, v anglické verzi měla hodnotu  $\alpha = 0,77$  (Ye et al., 2016). Obdobně u italské verze (Poletti et al., 2016) dosáhla Cronbachova alfa dokonce  $\alpha = 0,86$ , u ALS pacientů 0,86 a u kontrolní skupiny  $\alpha = 0,73$ . Naopak Lulé et al. (2015) použil index shody Cohenovu kappu, která pro jednotlivé domény (řeč, fluence, paměť, zrakově-prostorová percepce) byla vysoká, a to od 0,7 do 0,9. Test se ukázal jako spolehlivý. U české validační studie (Bezdíček et al., 2018) měl test dostačující reliabilitu a to  $\alpha = 0,687$ .

### 3. ECAS a diagnostika kognitivních funkcí

Abychom byli schopni fungovat ve světě, společnosti a mít interakce s naším okolím, je zapotřebí, aby naše kognitivní funkce byly, pokud možno, nenarušené. Rozumové schopnosti má každý individuálně funkční a výkonné. Zasahují do našeho každodenního života a do toho, jak se v něm orientujeme a jsme pohotiví. Kognitivními funkcemi se zabývá nejen neuropsychologie, která má za cíl diagnostikovat deficity, ale také obecná a kognitivní psychologie. Důležité rozumové schopnosti jsou rychlost našeho myšlení, pozornost, paměť, exekutivní funkce, řeč či prostorové schopnosti. V souvislosti s neurodegenerativními poruchami jsou velmi často vyšetřovány.

U ALS dochází ke kognitivním a behaviorálním změnám, obdobným, jako u frontotemporální demence (FTD). Patrné jsou změny od exekutivních dysfunkcí u 20–40 % pacientů až po FTD u zhruba 5 % (Leigh et al., 2003). Problémy jsou patrné například u exekutivních funkcí, jazyka, verbální fluence a sociální kognice (Beeldman et al., 2016, Van der Hulst et al., 2015). FTD je také obecně velmi častá diagnóza

spojená s ALS (Ye et al., 2016). Zde je patrné, jak důležité je diagnostické vyšetření kognice u pacientů s ALS. Důležité také je, přizpůsobit nástroje určené ke klinickému vyšetření pacientovým potřebám, pro co možná nejpřesnější výsledky. Měření kognice je u pacientů s ALS náročné, vzhledem k jejich narušeným motorickým funkcím nebo problémem s řečí.

Je důležité, aby testy poskytly screening ve více doménách a byly schopny detekovat nejen ALS, ale také jiná specifická onemocnění. Testy by měly rozlišit, zda může deficit souviset i s jinými faktory běžnými u starších dospělých, jako je deprese nebo Alzheimerova choroba (Abrahams, 2013). ECAS se ukázal jako velmi citlivý na rozlišení nejen kognitivního deficitu u ALS, ale také u počínající Alzheimerovy nemoci. Test skvěle mapuje kognitivní funkce jako je verbální fluence, sociální kognice či exekutivní funkce, ale také méně běžné postižené domény u ALS jako paměť či zrakově-prostorové funkce (Crockford et al, 2018). ALS je mimo fyzickými obtížemi doprovázena také změnami v chování. U pacientů dochází k těmto změnám, které jsou nejčastěji pozorovány pečujícími. Hlavními znaky je ztráta empatie, soucitu a změna stravovacích návyků (Burkhardt et al., 2017), což může souviset s progredujícími frontotemporálními změnami.

Je známo, že kognitivní deficit hraje velkou roli u onemocnění ALS a zhruba 30 % pacientů trpí problémy s exekutivními funkcemi, řečí a verbální fluencí (Goldstein & Abrahams, 2013, Kiernan et al., 2011). Jelikož pacienti často vykazují určitý specifický problém v rozumových schopnostech nebo v chování, existuje i dělení pacientů na ALS-ci mající kognitivní problémy a ALS-bi s behaviorálními obtížemi (Strong et al., 2009). Toto narušení funkcí hraje důležitou roli při diagnostice onemocnění a následné léčbě. Výzkum také ukazuje, že 10–60 % pacientů má přímo diagnostikováno kognitivní obtíže (Ringholz et al., 2005). Mimo jiné, FTD a změny chování u pacientů jsou prediktor k horšímu přežití (Elamin et al., 2011).

Bohužel, pacienti s ALS nedosáhli v průběhu testování po 6 měsících a po 12 až 18 měsících žádného zlepšení v celkovém skóre (Burkhardt et al., 2017). Péče o stav mysli u pacienta by měl být stejně důkladný jako o jeho tělo. U ALS je běžné, že kognitivní stav u většiny pacientů není znám. To může být zčásti způsobeno limitací kognitivních testů, které máme k dispozici. Většinou pouze ti, co mají výrazné kognitivní obtíže, vyhledají neuropsychologická zařízení a pomoc (Abrahams, 2013).

### 3.1. ECAS a exekutivní funkce

U poškození čelních laloků dochází k nepříznivému ovlivnění organizačních schopností a osobnosti pacienta. To může být v důsledku onemocnění nebo traumatického poškození. Tato poškození jsou nevratná a zlepšení může být pouze v rámci tréninku kognitivních funkcí. Není prokázáno, zda tento trénink skutečně pomáhá, je však důležitou sociální činností, kdy má jak pacient, tak pečující šanci rehabilitovat a na deficitu pracovat, a nejen nečinně sedět.

Typickou rozumovou schopností, ve které mají pacienti s ALS obtíže a pociťují její narušení, jsou exekutivní funkce (Abrahams et al., 2000). Exekutivní funkce slouží pro plánování, sebekontrolu, zahájení činnosti či organizaci. Proto jsou nedílnou součástí každodenního života a jejich narušení může výrazně ovlivnit samostatnost jedince. Pokud jedinec selhává v porozumění zadání či splnění úkolu, může se jednat o projev narušení právě těchto funkcí. Při narušení frontálních laloků nejsou jedinci schopni specifické subtesty splnit. I v čínské studii byly exekutivní funkce nejčastější doménou, kde zhruba polovina pacientů dosahovala výsledku pod limit cut-off skóre (Ye et al., 2016). Nicméně, dysfunkce v jiných kognitivních doménách bez přítomných exekutivních jsou u ALS také známé (Goldstein et al., 2013, Phukan et al., 2012). Signifikantní rozdíl ( $p = 0,001$ ) byl také patrný ve švýcarské studii (Lulé et al., 2015) mezi ALS pacienty a zdravou kontrolní populací v exekutivních funkcích, řeči a ECAS celkovým skóre. Postižení exekutivních funkcí bývá mimo jiné spojeno s rychlou progresí onemocnění ALS. Největší změnou v testu je způsob měření exekutivních funkcí Testem cesty. Ten se nemusí složitě překreslovat, ale úloha je verbalizována. Pacienti tak mohou tento úkol splnit bez zatížení motoriky a zhoršení psychomotorického tempa.

### 3.2. ECAS a jazyk a fluence

Jazyk a fluence bývají další častou poškozenou doménou vzhledem k povaze nemoci a problémům u pacientů s artikulací a porozuměním. U ALS jsou také popsány dysfunkce v oblasti jazyka, paměti a u některých jsou patrné psychiatrické změny (Ash et al., 2015, Machts et al., 2014, Mioshi et al., 2014). V čínské studii byla řeč u 15,45 % pod cut-off skóre a stejně tak fluence u 20,24 % pod cut-off skóre (Ye et al., 2016). U ECAS v řecké verzi byly také zjištěny nejvýznamnější kognitivní poruchy v oblasti jazyka (36 %), fluence (36 %) a výkonnostních funkcí (32 %) a komorbidita poruch



byla zjištěna pouze u malého procenta pacientů s ALS v oblasti fluence (14 %), jazykových a výkonnostních funkcí (14 %). Nejvíce konzistentní výsledky ukazují kognitivní deficit u pacientů s ALS v oblasti verbální fluence (Abrahams et al., 2000).

### **3.3. ECAS a zrakově-prostorové schopnosti a paměť**

Kognitivní funkce paměť a zrakově-prostorové schopnosti nebývají u ALS tak často postižené, jako zmíněné exekutivní a řečové schopnosti (Niven et al., 2013). U kognitivního profilu ALS Beeldman et al. (2016) v systematické rešerši poukázal na to, že ve všech kognitivních doménách bylo signifikantní narušení funkcí u pacientů s ALS v porovnání se zdravou skupinou, až na zrakově-prostorové schopnosti. Ty se ale ukazují jako subtest, který dokáže rozlišit a včas zaznamenat například Alzheimerovu nemoc. ECAS měří všechny funkce, které může onemocnění ALS postihnout, a to jak jazyk, řeč, fluenci, exekutivní funkce, sociální kognice tak verbální paměť. Výsledky v okamžitém vybavení, vizuální paměti a oddáleném vybavení u pacientů s ALS se v novém výzkumu ukázaly jako narušené (Beeldman et al., 2016). V ALS specifické části jsou zahrnuty typicky postižené domény a to řeč, verbální fluence, exekutivní funkce a celkové skóre (Crockford et al., 2018). U deficitu v paměti jsou u ALS velice variabilní výsledky (Abrahams et al., 2000). V některých výzkumech se deficit projevil ve větší míře, v některých naopak zůstala paměť netknutá. Je tedy dobré s deficitem v této doméně počítat, nicméně není u ALS dominantní a stěžejní změnou.

### **3.4. ECAS a sociální kognice**

Sociální kognice je důležitá pro naše chápání světa a druhých. Jelikož pacienti často zažívají také problémy s chováním, apatii, hůře se vcítují do druhých, tato doména může napomoci tyto problémy odhalit a vést k efektivnějším intervencím v sociálních interakcích. Sociální kognice se jako kognitivní doména spojená s ALS začala více zkoumat mezi posledními (Beeldman et al. 2016). Její postižení je spojeno s FTD, která má za následek kratší dobu přežití, a tvoří tak v testu důležitou položku k měření u ALS pacientů.

#### **4. Využití**

ECAS je sestroyen tak, aby našel své uplatnění jak v klinické praxi, tak v sociálních službách. Jeho administrace je rychlá a jednoduchá, stačí pouze zaškolený personál. ECAS se ukázal jako skvělý nástroj nejen pro pacienty s ALS ale také pro pacienty s Parkinsonovou chorobou a progresivní supranukleární obrnou (Foley et al., 2018). Přesto, že se test snadno administruje, je nutné, aby měl personál znalosti z psychologie a dokázal vhodně výsledky interpretovat, případně nechat interpretaci na znalostně způsobilé. Díky jeho rychlosti by bylo možné ho používat v ambulantní péči u neurologů, či psychiatrů. Poslouží také jako součást neuropsychologických baterií.

## 5. Amyotrofická laterální skleróza

ALS nebo také onemocnění motoneuronů, Lou Gehrigova choroba, či Charcotova nemoc je závažné neurologické onemocnění, které končí smrtí pacienta. Nemoc poprvé popsal v roce 1869 Jean Charcot (Charcot, 1874). Značně omezuje a zatěžuje život jak pacienta, tak jeho okolí. Nemoc je velice progresivní a rychle postupuje, doba přežití po diagnostice ALS bývá zhruba 3–5 let (Brown & Al-Chalabi, 2017). Nemoc je ovšem nepředvídatelná, a tak někteří pacienti tuto prognózu přežijí o pár let déle. ALS spíše postihuje muže a osoby starší 60 let. Vysvětlení, proč je u žen menší výskyt onemocnění mohou být protektivní hormonální faktory. Stáří u žen a mužské pohlaví jsou pravděpodobně rizikové faktory, díky kterým jedincům hrozí zvýšené riziko vzniku ALS (Nelson et al., 2000).

Pro nemoc je typická degenerace motoneuronů v mozku i míše. Projevuje se pozvolna progredujícím ochabováním svalstva, snížené schopnosti pohybovat končetinami, zhoršenou artikulací až po stádium, kdy člověk není schopen polykat. Diagnóza se stanovuje pomocí klinického vyšetření elektromyografií a laboratorních testů pro vyloučení jiných poruch a určení rozsáhlosti poškození nervů (Rowland & Schneider, 2001). ALS je nemocí, u které zatím neumíme rozlišit přesné příčiny jejího vzniku, faktorů, u koho se může rozvinout a stejně tak možnosti léčby. V současné době je nemoc nevléčitelná a je možné pouze příznaky zmírnit a stabilizovat pacienta, aby dožil svůj život co možná nejdůstojněji. Rozlišujeme tři formy ALS, a to familiární forma (FALS) neboli geneticky vázaná, tedy dědičná, oproti tomu existuje také sporadická forma (SALS) a Guamská. Guamská forma je velice specifická, jelikož se v 50. letech vyskytla pouze na ostrově Guam. Formy se liší i ve způsobu manifestace příznaků. Nejčastější formou je SALS.

Dle klinických projevů se ALS obvykle začne projevovat na končetinách, ale u bulbárního postižení začíná obtížným mluvením, žvýkáním a polykáním (Brown & Al-Chalabi, 2017). U postižení dolních motorických neuronů se začne projevovat nadměrná elektrická dráždivost, která vede k záškubům a po postupné degeneraci ztrácí konektivitu se svaly, které pak atrofují (Brown & Al-Chalabi, 2017). Dvě třetiny pacientů s ALS mají spinální formu, prezentující se svalovou slabostí distálně či proximálně na horních nebo dolních končetinách (Wijesekera & Leigh, 2009). Při rozvoji nemoci mohou být příznaky asymetrické, avšak jak nemoc postupuje, rozvíjí se

slabost na všech končetinách, bulbární postižení (zasazení hlavových nervů) a u některých i dýchací obtíže. V pozdních stádiích onemocnění se u pacientů mohou rozvinout „flexorové křeče“, což jsou křeče vyskytující se v důsledku nadměrné aktivace ohýbacího oblouku ve spastické končetině, stejně tak příležitostně dysfunkce močového měchýře (jako je nucení na močení), smyslové příznaky, kognitivní příznaky a další (např. demence, parkinsonismus) (Wijesekera & Leigh, 2009). U části pacientů se plně rozvíjí syndrom FTD, s častějšími projevy ve změnách chování (Raaphorst et al., 2010). Pokud se při diagnóze ALS opomene skutečnost, že může mít svou manifestaci i v kognici, mohou odborníci zvolit nevhodné intervence a ovlivnit tak celou léčbu a prospívání pacienta.

### **5.1. Formy amyotrofické laterální sklerózy**

Dělit můžeme ALS dle klinických projevů více způsoby. Mezi to nejzákladnější patří rozdělení na dva typy, a to na FALS a SALS. Mezi ALS patří tak další onemocnění s obdobným spektrem postižení a příznaků. Například progresivní bulbární paralýza (PBP), progresivní svalová atrofie (PMA), primární laterální skleróza (PLS), flail arm syndrom, flail leg syndrom a jiné (Wijesekera & Leigh, 2009). Terminologie bulbární ALS a spinální ALS široce nahradily používaný termín PBP a Charcotovu ALS v praxi.

Nejčastější formou je sporadická ALS a její spinální forma, kdy jsou postiženy centrální a periferní motoneurony. Flail arm a flail leg syndromy jsou především typické postižením dolních motorických neuronů (Wijesekera & Leigh, 2009). Zhruba 2/3 pacientů má typický průběh ALS a spinální onemocnění (Wijesekera & Leigh, 2009). Guamská forma měla oproti FALS a SALS prevalenci 50x větší než v kterékoli jiné oblasti na světě (Arnold et al., 1953). S vývojem této epidemie byly spojeny neurotoxiny, včetně  $\beta$ -methyl-amino-L-alaninu (Cox & Sacks, 2002), které byly nalezeny ve vysoké koncentraci v mozku pacientů s ALS/Parkinsonovou chorobou vzniklé konzumací netopýrů (Kiernan et al., 2011).

Syndrom PMA postihuje zhruba 5–10 % pacientů a postihuje jen dolní motoneurony bez doprovodných příznaků horních motorických neuronů (Norris et al., 1993). Oproti tomu PLS je klinicky velmi progresivní syndrom napadající horní motoneurony, jehož symptomy nemohou být připsány jinému onemocnění (Wijesekera & Leigh, 2009). Vedou se také debaty, zda je tento syndrom samostatným

onemocněním, přestože vykazují obdobné ubikvitinové inkluze (přítomnost proteinu ubikvitin). V počátečních stádiích se PLS a ALS velmi těžko rozlišují, jelikož pacienti s ALS mohou vykazovat jen postižení horních motorických neuronů, a proto někteří naznačují, aby u pacienta nebylo postižení dolních motorických neuronů alespoň 3 roky od počátku onemocnění, než se diagnostikuje PLS (Wijesekera & Leigh, 2009). Prognóza je u PLS lepší než u ALS onemocnění. Níže je uvedena tabulka s přehledným uspořádáním druhů onemocnění ALS a motoneuronových postižení.

*Tabulka č.1: Přehled forem ALS a postižení motoneuronů*

<b>Běžně uznávané formy ALS</b>	<b>Dle izolovaného nebo převažujícího postižení motoneuronu</b>
SALS – sporadická forma ALS (sporadic ALS)	Progresivní bulbární paralýza – postižení v bulbární lokalizaci (horní motoneuron)
FALS – dědičná forma ALS (familial ALS)	Primární laterální skleróza – postižení pouze v centrální oblasti (horní motoneuron), je vzácná a relativně benigní
Guamská forma ALS – vzácná forma ALS vyskytující se v západním Pacifiku (Guam), kterou charakterizuje kromě obrazu ALS navíc přítomnost parkinsonismu, demence nebo obojího	Progresivní muskulární atrofie – postižení ve spinální oblasti (dolní motoneuron)

*Pozn.:* FALS – dědičný forma ALS, SALS – sporadická forma ALS

## **5.2. Epidemiologie**

V Evropě a ve Spojených státech je nárůst 1 nebo 2 nové případy ALS za rok na 100 000 lidí; celkový počet případů je přibližně 3 až 5 na 100 000 (Chio et al., 2013). Pokud se podíváme na prevalenci a incidenci u různých forem ALS zvláště, uvidíme rozdíl v jejich výskytu. Incidence SALS byla v 90. letech zhruba mezi 1,5 až 2,7 na 100 000 lidí/rok (průměrně 1,89 na 100 000 lidí/rok) v Evropě a Severní Americe se stejným výskytem (Worms 2001). V západních zemích se prevalence v 90. letech držela zhruba od 2,7 do 7,4 na 100 000 lidí (průměr 5,3 na 100 000 lidí) (Worms, 2001). U lidí se smíšeným původem je naopak riziko vzniku onemocnění podstatně nižší než u evropské populace (Johnston et al., 2006). Také v populační studii z Kuby se ukázalo, že míra onemocnění byla o 60 % nižší než v evropských

a severoamerických zemích, ukazujícím nižší výskyt ALS u lidí s hispánským původem (Zaldivar et al., 2009). Onemocnění je poměrně vzácné a méně se vyskytující.

Celoživotní riziko SALS u lidí starších 70 let je zhruba 1 případ na 1000 osob (Chancellor et al., 1993), ale přesnější je měřítko 1 ze 400 osob (Johnston et al., 2006). Věk, kdy se rozvíjí SALS u pacientů je v rozmezí 55–65 let s počátkem ve věku 64 let (Haverkamp et al., 1995). Konzistentní výzkumy také ukazují, že častěji nemoc postihne muže než ženy, a to poměrem muži:ženy 1,5:1, ačkoli novější data spíše naznačují, že se poměr bude blížit rovnosti (Worms, 2001, Abhinav et al., 2007). U případové studie v letech 1989 až 1998 Chiba (1992) zmapoval 330 úmrtí na ALS u mužů a žen, kdy míra úmrtnosti ALS byla vyšší u mužů než u žen v každé věkové skupině, a stále se zvyšovala s věkem do 75–79 let u mužů a 80–84 let u žen.

U FALS je počátek onemocnění zhruba o 10 let dříve, než u SALS a postihuje muže a ženy rovnoměrně (Mulder et al., 1986). U této dědičné formy bývá doba přežití poměrně kratší. Věk pro počátek FALS má normální distribuci na Gausově křivce, kdežto u SALS je věk závislý na incidenci (Strong et al., 1991).

ALS je považováno za onemocnění postihující starší věkové kategorie. Pouze u 5 % případů je počátek onemocnění před 30. rokem života (Haverkamp et al., 1995), ačkoli jsou známé i případy SALS u mladistvých. U bulbární ALS je počátek častější u žen a v pozdějším věku, kdy je zhruba 43 % pacientů starších 70 let, kteří mají bulbární příznaky v porovnání s 15 % mladšími 30 let (Beghi et al., 2007, Forbes et al., 2004). Juvenilní počátek u ALS se používá v případech, kdy nemoc propukne dříve než po 25. roku života (Hamida et al., 1990). Tento výskyt je ovšem raritní.

### **5.3. Etiopatogeneze**

U ALS není známá jasná příčina onemocnění. Jaká je přesná molekulární cesta způsobující degeneraci motorických neuronů u ALS zůstává tajemstvím, ale stejně jako u jiných neurodegenerativních nemocí je pravděpodobná složitá souhra mezi mnoha patologickými molekulárními mechanismy (Shaw, 2005). V potaz přichází několik teorií, které patrně se vznikem onemocnění souvisí, ale přesná etiopatogeneze objasněná není. Mezi výčet hypotéz, které vedou ke vzniku ALS například patří mitochondriální dysfunkce transportu axonů, agregace toxických proteinů, zhoršené proteinové

degradace prionového typu, excitotoxicita, snížená neurotrofická podpora z neuronálních buněk, oxidační stres, hypermetabolismus, zánět, poruchy metabolismu ribonukleové kyseliny (RNA), a RNA toxicita (van Es et al., 2017).

Teorie o vzniku jsou komplexní. Na onemocnění se podílí více faktorů jako například genetické či autoimunitní. Faktor způsobující ALS objeven nebyl, ale jsou zde hypotézy, které dohromady tvoří celek vypovídající více o vývoji tohoto onemocnění. Většinu forem ALS spojuje molekulární a buněčná patologie zahrnující degeneraci motorických neuronů a přítomnost intraneuronálních inkluzí ubikvitin imunoreaktivní (Ub-IR) a TDP-43 imunoreaktivní (TDP43-IR) (Leih et al., 1988). Mitochondrie od pacientů s ALS vykazují zvýšené hladiny vápníku a sníženou aktivitu komplexů dýchacích řetězců I a IV, což implikuje poruchu metabolismu energie (Siklós et al., 1996).

Výzkumy zkoumající enviromentální faktory nenašly mezi těmito činiteli a vznikem onemocnění ALS žádnou výraznou spojitost (Wijesekera & Leigh, 2009). Mezi navrhované environmentální rizikové faktory patří kouření, expozice pesticidům a organickým toxinům a elektromagnetické záření (van Es et al., 2017). Jediná spojitost, která se ve studiích objevuje, je mezi ALS a kouřením. U kuřáků se v případových studiích udává relativní risk vzniku ALS onemocnění okolo 0,8-1,67 v porovnání s nekuřáky, a odds ratio 1,6 nezávislé na věku, vzdělání a povolání (Sutedja, et al., 2007, Weisskopf et al., 2004). Kouření obsahuje mnoho toxických látek, které mohou způsobovat oxidativní stres a ten má spojitost s patogenezí u ALS (Chiba & Masironi, 1992). Relativní riziko úmrtnosti na ALS u mužů bylo 0,69 (interval spolehlivosti 95 % (CI): 0,48, 0,98) pro kuřáky ve srovnání s těmi, co nikdy nekouřili (Chiba & Masironi, 1992). U žen se tato asociace mezi kouřením a zvýšeným rizikem úmrtí na ALS nepotvrdila. Další zajímavý faktor se ukázal v retrospektivní studii (Chio et al., 2005), kde u profesionálních fotbalistů z Itálie bylo zvýšené riziko pro rozvoj ALS. Riziko bylo především u mladších jedinců a z neznámého důvodu bylo toto riziko vyšší u hráčů, kteří hráli na pozici záložníka déle než 5 let.

Analýza registrů založených na populaci odhalila loglineární vztah mezi incidencí a věkem nástupu. Ten, podobně jako rakovina, je v souladu s vícestupňovým modelem vzniku choroby, který prezentuje šest důležitých kroků, které postačují k vyvolání nemoci. Každý krok je změnou odlišného patofyziologického procesu, z nichž poslední

vyvolává nemoc (van Es et al., 2017). Zde jde vidět propojení genetických, environmentálních a životních rizikových faktorů, které mohou ke vzniku onemocnění přispět a nastartovat jej.

### 5.3.1. Genetické faktory

FALS, která tvoří zhruba 5 % ALS onemocnění a její forma je z části dědičná, je zkoumána pro možné objasnění genetických faktorů a jejího vzniku. U 20 % případů s autozomálně dominantní FALS a 2 % pacientů se SALS je patrná mutace u genu superoxidové dismutázy (SOD1) (Rosen et al., 1993). Mutace u genu nastane tím způsobem, že se zvýší toxický vliv na samotný gen, než aby došlo k poškození antioxidantní funkce u jiného enzymu *SOD1* (Shaw, 2005). SOD1 je důležitý enzym a antioxidant, který chrání buňky vystavené kyslíkovým radikálům. Proto je zřejmě jeho mutace významným faktorem, který k nemoci ALS přispívá. Další geny připisované vzniku FALS jsou *alsin (ALS2)* (Hadano et al., 2001), *senataxin (ALS4)* (Chen et al., 2004), membránový protein spojený s vezikulami (*VAPB, ALS8*) (Nishimura et al., 2004), *angiogenin* (Greenway et al., 2004) a mutaci u p150 podjednotky dynactinu (*DCTN1*) (Puls et al., 2003). S familiární formou ALS bylo spojeno více než 30 různých genů, což vedlo k redefinici ALS jako klinicky a geneticky heterogenního, multidoménového neurodegenerativního syndromu motorických a mimo motorických systémů s mnoha základními patofyziologickými mechanismy a různými klinickými subfenotypy (Swinnen & Robberecht, 2004). Mutace v genu *TARBDP* (kódující TAR-DNA vazebný protein TDP-43) umístěné na chromozomu 1p36.22 byla spojena se vznikem FALS a SALS (Yokoseki et al., 2008). U SALS byly zaznamenány další mutace genů, jako například mutace KSP repetiční oblast v NEFH genu (kódující těžkou podjednotku neurofilamentu) (Figlewicz et al., 1994).

### 5.3.2. Excitotoxicita

Excitotoxicita značí neuronální poškození indukované nadměrnou produkcí glutamátu indukované stimulací postsynaptických glutamátových receptorů, jako jsou receptory N-methyl-D-aspartát (NMDA) na buněčném povrchu a receptory amino-hydroxy-5-methylisoxazol-4 propionová kyselina (AMPA) (Shaw, 2005). Předpokládá se, že nadměrná stimulace glutamátových receptorů má za následek masivní přísun vápníku do neuronů, což vede ke zvýšené tvorbě oxidu dusnatého, a tím k smrti neuronů. U některých pacientů s ALS jsou hladiny glutamátu v mozkomíšním moku



zvýšené (Rothstein et al., 1990). Tímto procesem se neurotransmitery, jako je glutamát, stávají toxickými, pokud jsou přítomny ve zvýšených hodnotách. Další potenciální excitotoxiny zahrnují AMPA a kainát (Mitchell & Borasio, 2007). Některé výzkumy měly snahu vytvořit nové terapie pomocí antioxidantů, tyto snahy však nebyly úspěšné (Orrell et al, 2007).

### **5.3.3. Oxidativní stres**

Oxidační stres byl dlouho spojen s neurodegenerací a je známo, že akumulace reaktivních forem kyslíku (ROS) způsobují buněčnou smrt. Mutace genu pro antioxidační enzym SOD1 mohou způsobit familiární ALS. Významný zájem je o zjištění mechanismu vzniku postižení antioxidačního enzymu SOD1, který je základem neurodegenerativního procesu u ALS (Wijesekera & Leigh, 2009). Hypotéza je podložena nálezem biochemických změn odrážejících poškození volnými radikály a abnormálním metabolismem volných radikálů ve vzorcích mozkomíšního moku a post mortem u pacientů s ALS (Ferrante et al., 1997).

### **5.3.4. Další příčiny**

Shlukování neutrofilů bylo identifikováno jako další faktor připisující se k rozvoji ALS. Právě abnormální akumulace neurofilamentů (vláknitá bílkovinná struktura v cytoplazmě neuronů) je projevem u neurodegenerativních onemocnění, včetně SALS a FALS. Neurofilamentové proteiny spolu s periferinem (intermediární vláknitý protein) se nacházejí ve většině axonálních inkluzí motorických neuronů u pacientů s ALS (Corbo & Hays, 1992). ALS není primárně autoimunitní onemocnění nebo onemocnění s imunitní dysregulací. Existují důkazy, které ukazují, jak zánětlivé procesy a neuronové buňky mohou hrát roli v patogenezi ALS. Zda mají imunoterapie vliv na onemocnění a jeho léčbu se teprve ukáže v budoucích klinických studiích. U pacientů s ALS byly post mortem na in vitro modelech pozorovány snížené hladiny neurotrofních faktorů (např. CTNF, BDNF, GDNF a IGF-1) (Anand et al., 1995). U lidí bylo zjištěno, že tři mutace v genu VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor) jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku SALS (Lambrecht et al., 2003). Nová metaanalýza ovšem neprokázala souvislost mezi haplotypy VEGF a zvýšila riziko ALS u lidí (Lambrecht et al., 2008). Smrt u motoneuronů u ALS připomíná apoptózu, naprogramovanou dráhu buněčné smrti. Patologickými znaky ALS jsou degenerace a ztráta motorických neuronů s astrocytickou gliózou a přítomnost

intraneuronálních inkluzí v degenerujících neuronech a gliích (Wijesekera & Leigh, 2009). Patologie horních motorických neuronů u ALS je způsobena snížením Betzových buněk v motorické kůře (Brodmannova oblast 4), proměnlivou astrocytickou gliózou ovlivňující jak šedou hmotu, tak základní subkortikální bílou hmotu motorické kůry, a axonální ztrátou v sestupných pyramidových drahách je cesta spojená s myelinovou bledostí a gliózou kortikospinálních traktů (Ince, 2007).

#### **5.4. Klinický obraz**

Motoneurony jsou uspořádány v motorickém kortexu, v hlavových nervech, mozkovém kmeni a páteři, dolní motorické neurony inervují svaly. Často dochází k postižení dolních motorických neuronů, které vykazují nižší elektrickou dráždivost, která vede ke spontánním svalovým záškubům. Jak degenerují, ztrácí synaptickou konektivitu se svalem, který následně atrofuje (Longo et al., 2017). Většinou se ALS projeví na končetinách, ale u bulbárního typu není výjimkou, že jsou mezi prvními příznaky problémy se žvýkáním, mluvením a polykáním. Amyotrofie odkazuje na atrofii svalových vláken, které jsou denervovány, protože jejich odpovídající anteriorní motoneurony degenerují, což vede k oslabení postižených svalů a viditelným fascikulacím (Wijesekera & Leigh, 2009). Laterální skleróza pak odkazuje na ztuhnutí předních a laterálních kortikospinálních traktů, jelikož motorické neurony v těchto oblastech degenerují a jsou nahrazeny gliózou (Rowland & Shneider, 2001). Glióza vzniká, pokud dojde k poškození tkáně tím, že se zmnoží především astrocyty, které mají pomoci v hojivých procesech.

Před nástupem slabostí se u pacientů může vyskytnou fokální dystonie (svalové kontrakce končetiny) a někteří mohou mít křečovitě bolesti končetin. Pacienti mohou dlouho před nástupem nemoci cítit mimovolní záškuby, křeče, ale zřídka jsou to samotné symptomy nemoci. Když nemoc propukne, může se projevovat asymetricky, ale na nezasazených končetinách se dříve či později slabost projeví a většina pacientů dokonce progreduje v symptomech do bulbární formy a respiračních problémů (Wijesekera & Leigh, 2009). Pořadí symptomů a jejich projevování se může lišit. Pacient může pociťovat problémy u prstů na ruce, noze, na bradě, rtech a jak onemocnění progreduje, zasažena je jemná motorika, a nakonec celá paže a tak dále. Postupně se rozvíjí všechny kombinace symptomů.

Pacienti s bulbární ALS mají problémy s řečí a artikulací, které se mohou na počátku onemocnění projevit až po požití malého množství alkoholu (Wijesekera & Leigh, 2009). Příznaky jsou tedy dost mnohoznačné a nemusí na onemocnění v počáteční fázi vůbec poukazovat. Problém s artikulací se mylně přisuzuje alkoholu. Symptomy u končetin se mohou projevit současně s bulbárními a ve většině případů tomu tak je do 2 let a pseudobulbární symptomy může doprovázet emoční labilita a nadměrné zívání (Wijesekera & Leigh, 2009). U zhruba 5 % jsou patrné respirační obtíže bez signifikantních bulbárních symptomů a problémů končetin (De Carvalho et al., 1996). Tito pacienti vykazují příznaky respiračního selhání nebo noční hypoventilaci, jako je dušnost, ortopnoe (dechová tíseň vázaná na polohu v leže), poruchy spánku, ranní bolesti hlavy, nadměrná somnolence během dne, anorexie, snížená koncentrace a podrážděnost nebo změny nálady (Polkey et al., 1999). U ALS postihující horní motoneurony je typická slabost v dolní obličejové části, způsobující problémy přivřením rtů či foukáním do tváří a u pacientů se vyvíjí fascikulace (záškuby svalových vláken) jazyka a pohyby jazyka jsou kvůli spasticitě zpomaleny (Wijesekera & Leigh, 2009).

Klinické rysy, pro jejichž standardní diagnostiku se používají tzv. El Escorial kritéria (Brooks, 1994) a zahrnují: známky degenerace dolních motorických neuronů (slabost, fascikulace) v jedné či více oblastech (bulbární, krční, hrudní, lumbosakrální), šíření slabosti, fascikulace do jiného regionu je důležitější než šíření zprava doleva nebo naopak, známky degenerace horních motoneuronů, zvýšené nebo klonické záškuby, spasticity, pseudobulbární příznaky v jednom nebo více ze čtyř regionů.

Na samotné onemocnění se v pozdějších fázích přímo neumírá. U ALS bývá častou příčinou smrti respirační selhání a jiné plicní komplikace, které jsou k nemoci přidružené. Mnoho komplikací a symptomů se rozvíjí až během nemoci a veškeré úsilí by mělo být věnováno péči o pacienta, zlepšení jeho kvality života, léčení nově vzniklých symptomů a udržet pacienta co nejvíce soběstačným, dokud je to možné. S tím se pojí i péče o duševní zdraví jak pacienta, tak pečujících, u kterých je běžný rozvoj depresí a úzkostí. Péče by měla být co nejvíce komplexní.

## 5.5. Diagnostika

Diagnostika u ALS je standardně prováděna neurologem, musí být komplexní, podrobná a zahrnout vyšetření, která vyloučí jiná neurologická onemocnění. Klinický obraz, který naznačuje, že se jedná o onemocnění ALS zahrnuje kombinaci nálezů na horních a dolních motoneuronech, který nemůže být vysvětlený žádným jiným onemocněním (patrné z elektrofyziologických či zobrazovacích přístrojů, mozkomíšního moku), spolu s progresí související s neurodegenerativní poruchou, která naznačuje ALS (Wijesekera & Leigh, 2009). Pokud máme u pacienta podezření na ALS, mělo by se na základě klinických vyšetření zjistit a zdokumentovat, zda má v oblasti dolních motorických neuronů prokazatelné patologické nálezy a případně vyloučit jiná onemocnění. U vyšetření je vždy potřeba, aby bylo provedeno neurofyziologické vyšetření v doprovodu dalších vyšetření. U stanovení diagnózy je potřeba definovat a vyloučit případné další poruchy periferního nervu a svalů, které mohou mást při stanovení diagnózy onemocnění ALS. Pouze na jeho základě bez dalších klinických vyšetření není možné stanovit diagnózu. Denervace neboli ztráta nervového zásobení se projevuje jako zvýšený potenciál motorické jednotky, dobou trvání a amplitudou, a nestabilním potenciálem motorické jednotky (Wijesekera & Leigh, 2009). Pro stanovení diagnózy ALS musí být v nálezu přítomna hypertrofická vlákna v menším počtu, než je průměrný počet tzv. targetoid fibers, známky reinervace, seskupení vláken v mírném nebo středním rozsahu a přítomnost malého počtu nekrotických vláken svalu (Brooks et al., 2000).

Diagnostika se provádí dle kritérií El Escorial (Brooks, 1994), které obsahují všechny potřebné informace od vyšetření, symptomů potřebných ke stanovení diagnózy, rozlišení druhů ALS a přesných symptomů u jednotlivých typů, které musí pacient vykazovat, aby mu byla diagnostikována ALS. Pro potvrzení diagnózy je potřeba, aby pacient vykazoval degeneraci dolních motorických neuronů, degeneraci horních motorických neuronů a progresi symptomů do ostatních oblastí. Naopak nesmí být jiná možnost, jak jinak vysvětlit z elektrofyziologických vyšetření známky degenerace horních a dolních motoneuronů, či ze zobrazovacích zařízení.

U vyšetření se pacient posílá na elektromyografii (EMG), laboratorní testy, zobrazovací metody či lumbální punkci. Než se diagnostikuje onemocnění ALS, může to být zdlouhavý proces právě kvůli specifickým obtížím, které mohou značit jiná

onemocnění. To může mít za následek špatně zvolenou léčbu. Tato léčba může vést ke zhoršení stavu pacienta, který je léčen pro jiné onemocnění. Obvykle uplyne delší doba od prvních projevů onemocnění, až k finální diagnóze.

### **5.5.1. Elektromyografie**

Výsledky samotného vyšetření (např. důkaz o chronické denervaci) na EMG nejsou pro stanovení diagnózy dostatečné a musí být interpretovány s ohledem na historii pacienta a klinické nálezy (Wijesekera & Leigh, 2009). EMG poskytuje důkaz o dysfunkci dolních motorických neuronů, která je nutná pro podporu diagnózy ALS, a měla by být nalezena v nejméně dvou ze čtyř oblastí centrální nervové soustavy: mozkovém kmeni (bulbární / kraniální motoneurony), krční, hrudní nebo lumbosakrální míše (motorické neurony předního rohu) (Wijesekera & Leigh, 2009). Pokud chceme diagnostikovat změny v mozkovém kmeni, pro diagnostiku stačí změny v EMG pouze u jednoho svalu jako například jazyka, svalů obličeje či čelisti. U hrudní míchy jsou patrné změny v paraspinálních svalech pod T6 a břišních svalech, pro krční a lumbosakrální oblasti míchy musí na EMG vykazovat změny dva svaly inervované různými kořeny a periferní nervy (Wijesekera & Leigh, 2009).

### **5.5.2. Další vyšetření**

Dalším důležitým vyšetřením je použití zobrazovacích metod pro vyloučení strukturálních lézí, které mohou napodobovat ALS a napodobovat známky postižení horních a dolních motoneuronů (Wijesekera & Leigh, 2009). Magnetická rezonance (MRI) je užitečný nástroj pro diagnostiku a odhalování případných lézí. Nejtypičtějším nálezem u ALS bývá hyperintenzita kortikospinálních traktů na T2 a je nejlépe vizualizován v mozku a mozkovém kmeni a v menší míře v míše (Thorpe et al., 1996). U zobrazovacích metod musí být patrné alespoň minimální abnormality u kostí, lebky a páteřních kanálků v nálezu a minimální abnormalita v hlavě, míše a u myelografie míchy (Brooks et al.). V případě, že klinické a elektrofyziologické nálezy ALS neprokázaly, je možné pro podrobnější vyšetření a úplné vyloučení onemocnění provést svalovou biopsii k prokázání dysfunkce v dolních motoneuronech (Wijesekera & Leigh, 2009). Biopsie kosterních svalů, periferního nervu či jiné tkáně nejsou pro diagnostiku nutné, pokud klinický, elektrofyziologická či laboratorní vyšetření odhalily změny typické pro ALS (Brooks, 1994).

### 5.5.3. Diferenciální diagnostika

Pro správnou diagnostiku je nutné zvážit další možná onemocnění se stejnými symptomy či příznaky. Mezi onemocnění s podobnými symptomy patří zejména multifokální motorická neuropatie, cervikální myopatie, Kennedyho nemoc nebo myasthenia gravis. Multifokální motorická neuropatie je charakterizována doslova imitací příznaků ALS s kondukčním blokem, jehož nalezení je pro vyloučení zásadní. Nejvíce je neuropatie bez senzitivní poruchy charakterizována v brachiální oblasti. Na rozdíl od ALS je léčitelná imunoglobuliny nebo jinou vhodnou formou imunopresivní léčby (So, 2014, Pestronk et al., 1988, Slee & Donaghy, 2007). U cervikální myopatie bývá na horních končetinách periferní nebo smíšený motorický deficit díky kompresní myelopatii ve výši C3–C5, kdežto na dolních končetinách centrální spastická léze, která je charakterizována Babinského reflexem. Často je také přítomna porucha svěrače močového měchýře i rektálního svěrače. Na rozdíl od ALS chybí bulbární syndrom a objevují se poruchy senzitivity (Sadasivan et al., 1993, Lyu et al., 2004). Kennedyho nemoc neboli bulbospinální svalová atrofie připomíná ALS, zvláště její bulbární variantu s pomalým průběhem. Příznaky jsou zejména statický tremor končetin, svalové křeče a gynekomastie. Na rozdíl od ALS obtíže často zhorší chlad (Finsterer & Soraru, 2016, Sperfeld et al., 2002). Myasthenia gravis může být občas charakterizována bulbárním syndromem s dysfagií bez očních projevů, které jsou pro toto onemocnění typické. Pouze v tomto ojedinělém případě je možné ji zaměnit za bulbární variantu ALS (Štětkářová et al., 2018). V poslední řadě nesmíme zapomenout ani na sekundární formy ALS (zánětlivé, paraneoplastické), kde na rozdíl od ALS je možnost prokázat původ základního procesu, například tumor nebo zánět. Průběh není stále progredující, jen mírná fascikulace. U paraneoplastické formy může být přítomna i senzitivní neuropatie (Štětkářová et al., 2018, Melé et al., 2018).

### 5.6. Terapie a možnosti léčby

Léčba pacientů je velmi obtížná a bohužel, neexistuje terapie, která by nemoc dokázala vyléčit či zabránit jejímu postupnému zhoršování. Léčivem, které se v léčbě ALS používá a má prokázaný efekt na prodloužení života pacientů je riluzol. Jak riluzol funguje není přesně jasné, ale měl by zahrnovat interferenci s odpověďmi zprostředkovanými NMDA receptorem, stabilizaci inaktivovaného stavu napětově řízených sodíkových kanálů, inhibici uvolňování glutamátu z presynaptických terminálů

a zvýšení absorpce extracelulárního glutamátu (Distad et al., 2008). Dle výzkumů se prokázalo, že 100 mg riluzolu pravděpodobně prodlužuje přežití o 2-3 měsíce, pokud ho pacienti užívají po dobu 18 měsíců (se symptomy projevující se méně než 5 let) (Millet et al., 2012). Riluzol obecně nemá výraznější vedlejší účinky a pokud ano, nejčastější jsou astenie (tělesná slabost), nauzea, gastrointestinální poruchy a abnormální testy jaterních funkcí, a proto by během léčby měla být funkce jater pravidelně monitorována (Bensimon & Doble, 2004).

Existují i další možnosti terapie u ALS. Edaravon se ukazuje jako další možnost volby. Stejně jako u riluzolu, tak ani u edaravonu není znám jeho mechanismus účinku. Předpokládá se, že může mít antioxidační účinek, přesněji vychytávání volných radikálů, které mohou vést k poškození motoneuronů oxidativním stresem. Ve výzkumech se podával denně v dávce 60 mg v pomalé infuzi po dobu 60 minut. Délka terapie byla vždy 14 dnů a poté následovala 14 dní pauza (Radicava, n.d.). Z nežádoucích účinků se nejčastěji objevovaly poruchy chůze, bolesti hlavy, ekzém a astmatický záchvat u predisponovaných pacientů (Radicava n.d, FDA n.d). Nejvíce důkazů o účinnosti léku je dostupných pro léčbu u raných fází ALS (Shefner et al., 2020). Přesto se edaravon doporučuje pouze jako doplňkovou léčbu k riluzolu (Abe et al., 2017, Hardiman & van den Berg, 2017).

Jako další terapeutickou alternativu lze použít arimoclomol. Arimoclomol je experimentální látka, která vede k opětovné aktivaci proteinů tepelným šokem, které se podílí na etiopatogenezi ALS, jelikož SOD1 tyto proteiny deaktivuje (Batulan et al., 2003). V in vivo studiích u myši bylo dosaženo oddálení progresu onemocnění a prodloužení délky života o 22 % (Kieran et al., 2007). Perspektivně se díky lepší znalosti etiopatogeneze jeví genová terapie zejména ve spojitosti s tzv. operačně-aktivační metodou. Jedná se o zcela novou metodu aplikace léčivých látek, na které spolupracovali čeští vědci z Ústavu živočišné fyziologie a genetiky Akademie věd České republiky s Kalifornskou univerzitou v San Diegu. Zjednodušeně se jedná o speciální metodu dopravy geneticky upraveného vektoru do míchy dospělého jedince, který vede k zástavě progresu onemocnění, nebo dokonce zabrání jeho celkovému rozvinutí. Výhoda tohoto terapeutického postupu je, že ALS může být způsobena několika typy mutací a na základě těchto mutací lze připravit odpovídající terapeutický vektor (AVCR, n.d., Bravo-Hernandez et al., 2020).

Jak již bylo zmíněno, častým problémem u ALS je nedostatečná výživa a dehydratace u pacientů, kteří mají bulbární formu a problémy s polykáním či žvýkacími svaly. To vede ke slabostem, které mohou nemoc urychlit a stav pacienta zhoršit. Důležitá je proto úprava stravy a jejího složení, případné zavedení sondy perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) nebo nasogastrické sondy (NGT).

Nejúčinnější je, pokud je péče komplexní a poskytuje ji multidisciplinární tým fyzioterapeutů, ergoterapeutů, logopedů, respiračních specialistů, dietetiků, gastroenterologů, sociálních pracovníků, rodinných lékařů, neurologů a rehabilitačních specialistů (Rooney et al., 2015).



## 6. Neuropsychologická vyšetření u ALS

Neuropsychologické vyšetření se zaměřuje na výkonnost jedince v jednotlivých oblastech kognice. Mapuje například paměť, pozornost, verbální schopnosti, exekutivní funkce, zrakově-prostorové schopnosti či sociální kognici. Průběh a metody vyšetření se stanoví na základě “poptávky” od lékaře či vyhodnocení stavu pacienta po prvotním kontaktu s ním. Vyšetření může být úzce zaměřené pouze na určitou oblast rozumových schopností (pozornost, paměť atp.). Většinou je však důležité zhodnotit stav komplexně. Narušení se velmi často proplétá, a tak pokud má pacient narušené exekutivní funkce, velmi pravděpodobně bude narušeno i jeho psychomotorické tempo. Tato vyšetření bývají důležitou součástí zhodnocení aktuálního stavu pacienta, pokud je u něj změna funkčnosti v některé oblasti či podezření na zhoršení stavu jednotlivých oblastí. Zhoršení může být v důsledku onemocnění, traumatu hlavy, neurodegenerativních onemocnění, či intoxikace. Díky těmto vyšetřením jsme schopni zjistit funkčnost mozku a výkon v kognitivních doménách. Tato vyšetření přináší možnost vyloučení změn v kognici nebo naopak jejich potvrzení, zjištění patologie, posouzení diferenciální diagnostiky. Kognitivní výkon ovlivňující nervovou soustavu můžeme měřit před a po operaci, a rozlišit tak druhy poškození u organických poruch či nadužívání návykových látek. Zhodnocení nám může dát jakousi představu o stavu pacienta a možném prognostickém vývoji jeho stavu, pokud ho budeme pravidelně sledovat. Vyšetření zahrnuje jak kvantitativní část, a to samotné testování, tak kvalitativní, kdy během rozhovoru psycholog mapuje stav pacienta, jeho obtíže a fungování v každodenním životě. Výsledky potom tvoří ucelený přehled o schopnostech pacienta v jednotlivých doménách a možnosti vytvoření kognitivního plánu a rehabilitaci funkcí.

Vyšetření rozumových schopností u onemocnění ALS nejsou neobvyklá. ALS je sice onemocnění postihující motoneurony a neovlivňující intelekt pacientů přímo, nicméně, u některých se obtíže v kognici mohou vyskytnout. Rozsah a intenzita se u pacientů liší. Někdy již do péče přicházejí s postižením určité kognitivní domény jako sekundárního projevu v důsledku nemoci. Testovací proces je náročný, pacienty doprovází motorické a řečové problémy, a najít vhodný diagnostický nástroj může být pro psychologa problematický a náročný úkol. Výsledky testů mohou být postižením pacienta významně zkresleny v jeho neprospěch. Pokud se při vyšetření prokáže deficit v rozumových schopnostech, opět se dozvíme další informaci, která velmi pravděpodobně značí to, že ALS bude progredovat rychleji.

Velmi často se u pacientů nejprve rozvine FTD či dojde k behaviorálním změnám. Ve světě existují různé testy, které se pro pacienty s ALS používají a nemusí být vždy přizpůsobeny stran postižení provázející ALS. Mezi tyto testy patří např. Adenbrookský kognitivní test (Hodges, 2006, Hummelová-Fanfrdlová et al., 2009), MMSE (Folstein et al., 1975), MoCa (Nasreddine et al., 2005, Bartos et al., 2018). Pacienti se velmi často rychle unaví, a proto je standardizace ECAS šance na rychlé screeningové vyšetření mapující všechny hlavní kognitivní domény. U běžných testů může být náročnější zachytit změnu v kognici a následné zhoršení, jestliže pacient není schopen úlohu bez zkrácení výsledků vyplnit. U osob s kognitivními / nebo behaviorálními problémy je důležité identifikovat pokročilé změny co nejdříve v průběhu onemocnění.

Pečovatelé, členové rodiny, a i odborný personál by měl být poučen o tom, co nemoc obnáší a co očekávat od stavu pacientů s ALS. Pokud někdo z léčebného personálu zpozoruje u pacienta změny v reakcích, chování či kognici, může neuropsycholog informace z vyšetření použít pro kognitivní a behaviorální zhodnocení, a najít nejúčinnější způsob práce s pacientem s ALS, využití jeho silných a slabých stránek pro každodenní potřeby. Neuropsychologická vyšetření mohou poskytnout jedny z nejdůležitějších informací o kapacitách pacienta pro budoucí intervence a řešení jeho funkčnosti.

### **6.1. Profil kognitivního deficitu u ALS**

Profil kognitivního deficitu bývá u pacientů velmi individuální. Někteří mohou mít problém s komunikací, a to buď písemnou formou, motivací pro komunikaci, kognitivními schopnostmi související s řečí či vyjadřováním slov a zvuků (Bongioanni, 2012). U některých pacientů je kognice zachována, u jiných může docházet ke vzniku demence, často FTD, kde je narušeno chování a exekutivní funkce. Jednotlivé domény mohou být zasaženy nezávisle na vzniku syndromu demence. Proto je velmi důležité, aby se na zmapování rozumových schopností vyhradilo dostatek času a proběhla příprava na neuropsychologické testování ve formě výběru vhodných metod.

Změny jsou u pacientů s FTD významně manifestovány v exekutivních funkcích. Pacienti mohou mít problém se nové věci učit nebo zvolit vhodnou strategii pro řešení problémů a selhávat ve složitějších úlohách. U sociální kognice je deficit spojen s postižením frontálních laloků a exekutivních funkcí. Tato doména bývá

u pacientů také významně zatížena. Problémy se mohou objevovat v poznávání komplexnějších obličejů, tvarů nebo postav. Postižena bývá také řeč či psychomotorické tempo. Velkou doménu ale tvoří exekutivní funkce, verbální fluence, řeč, sociální kognice a verbální paměť (Phukan et al., 2012). Verbální učení a skóry v paměťových testech korelují s úbytkem bílé hmoty ve fornixu (Sarro et al., 2011). Dysartrie a problémy s polykáním komplikují řeč u pacientů. Paměť může být zhoršena, a to jak verbální, tak sluchová, přestože to nebývá typickým fenoménem u profilu kognitivních deficitů (Abrahams et al., 2000). Výzkumy naznačují, že poruchy v paměti mohou být ovlivněny právě dysfunkcí v oblasti exekutivních funkcí, velmi zřídka se u ALS objevuje izolovaná porucha paměti (Strong, 2017). Kognitivní výkon se na rozdíl od výrazné progresy v degeneraci motoneuronů ne vždy významně zhoršuje a zůstává velice podobný jako na začátku onemocnění (Ringholtz et al., 2005). Dysfunkce v kognici byla u ALS spojena s progresivnějším onemocněním a horší prognózou, která vedla ke kratší době přežití (Elamin et al., 2011). U pacientů s kognitivními změnami je patrná změna v objemu šedé hmoty ve frontálních a temporálních lalocích, v mozkové kůře a bazálních gangliích (Mioshi et al., 2013). Je potřeba pomocí diferenciální diagnostiky vyloučit vznik kognitivního onemocnění nezávislého na ALS, jako může být organická porucha, tumor, Alzheimerova choroba či cévní mozková příhoda.

## **6.2. Profil neuropsychiatrických projevů u ALS**

U některých pacientů dochází také ke změnám v oblasti chování. Může se měnit jeho intenzita a osobnost. Nejčastější behaviorální změnou u ALS je apatie (Lillo et al., 2011). Pacienti mohou ztrácet motivaci a iniciaci a chovat se nečinně. V pozdějších stádiích mohou pacienti vykazovat obsedantní a agresivní chování (Marconi et al., 2012). Neuropsychiatrické příznaky se mohou u pacientů objevovat před samotným onemocněním a překrývat se s FTD. Další příznaky, které se projevují je zejména impulzivita, nedostatek náhledu a plánování, snížený zájem o hygienu, podrážděnost, smutek, strach, hněv či snížená empatie (Burke et al., 2017). Vzhledem k postižení exekutivních funkcí je zvýšená sebestřednost pochopitelným příznakem. Příbuzní také často zmiňují problém se sníženou empatií u pacientů. To může vést k náročným situacím a v rodinách a neporozumění na obou stranách. Vyostřené situace mohou být psychicky náročně jak pro rodinu, tak stresující pro pacienta.

Zaznamenáváme tedy širokou škálu jak fyzického omezení, tak změnu v psychice. To má i své dopady na okolí a sociální zapojení jedince. Pacienti paradoxně oproti jiným pacientům s chronickou diagnózou nevykazují vysoké procento depresivních onemocnění. U pacientů se jako pro diagnostiku deprese rizikový ukázal rok před a rok po diagnostikování ALS (Roos et al., 2016). Ukázalo se, že to platí i pro další psychiatrická onemocnění, a to zejména schizofrenii, bipolární poruchu, úzkosti, které mohou diagnózu předcházet až o 5 let (Turner et al., 2016). To, že pacienti nemusí v dotaznících na zjišťování deprese skórovat v kritických číslech neznamená, že bychom se o jejich duševní zdraví neměli zajímat, a že pacient diagnózou není ovlivňován. Co je však patrné je zatížení úzkostmi, pocity beznaděje a sebevražednými myšlenkami (Kurt et al., 2007). U pacientů se také objevuje pseudobulbární afekt, kdy nekontrolovatelně brečí nebo se smějí (Woolley, & Rush, 2017). Pláč si pak mohou pečující mylně spojovat a zaměňovat za již zmíněnou depresi. Při diagnostice je důležité umět oddělit změny, které jsou spjaté s diagnózou a izolované poruchy.

### **6.3. Profil funkčního postižení u ALS (aktivity denního života)**

Díky narušení kognitivních funkcí a behaviorálním změnám spolu s fyzickou slabostí se pacienti stávají méně soběstačnými a více závislími na svém okolí. Díky behaviorálním změnám mohou pacienti ztrácet zájem o okolí, aktivity, které běžně dělali a rutinní činnosti jako péče o hygienu či zachování denního režimu. Progredující fyzické postižení jim navíc nedovoluje vykonávat práci, sporty, a záliby, na které byli zvyklí. Dle výzkumů ale není motorické postižení hlavním determinantem kvality života, ale je to právě sociální podpora okolí a copingové strategie, na které se pacient adaptoval (Benbrika et al., 2019). Důležité je zachování (v rámci možností) zdravého psychosociálního života. Je dobré sledovat, zda je přítomno, popřípadě jak moc je narušeno sebeuvědomování. Pacienti, které trápí řečové obtíže mohou odtržení od sociálního života zmírnit a vyřešit využíváním hlasové aplikace na tabletu nebo smartphonu a udržet tak komunikaci s okolím. Zapojení pacientů do běžného života a snažit se je co možná nejdéle udržet v sociálním prostředí může napomoci jejich psychickému stavu.

#### 6.4. Psychologické intervence a psychoterapie u ALS

Pečující a pacienti mohou být ohroženi depresí, úzkostmi či sebevražednými myšlenkami. V léčbě symptomů onemocnění by měla mít své opodstatněné místo i psychoterapie. Nával emocí, velice závažná prognóza a diagnóza mohou u pacienta v takové stresové míře přispět ke kratší době přežití. S nemocí se pojí velmi silné pocity jako osamělost, vyrovnávání se situací, pocity, že je pacient na obtíž. Ty si zaslouží být viděny a pokud možno být v rámci pacienta přijaty a zpracovány. Stres je spojen se zvýšenou mortalitou, a především také zhoršenou kvalitou života (Gould et al., 2015). To se prokázalo i u onemocnění ALS (Kurt et al., 2007).

Terapeut by měl s pacientem a rodinou pracovat především na přijetí diagnózy a pocitů, které s touto situací přicházejí. Důležitá je otevřenost, vyslechnutí a nedirektivnost terapeuta, jako je tomu v na člověka zaměřené terapii (PCA). Přesto, že je tak podstatné dát pacientům psychickou oporu v konečné fázi jejich života, výzkumy zaměřené na různé druhy terapií u ALS však chybí. Přitom ze studií bylo zlepšení kvality života pacientů jednoznačně prokázáno (Gould et al., 2015).

Výzkumy se především zaměřují na kognitivně behaviorální terapii (KBT), a dokonce i hypnózu. Intervence zaměřené na hypnózu a sugesci s řízenou imaginací snižovaly úzkosti a deprese pacientů (Gould et al., 2015). O podrobný výzkum, jaký vliv má KBT terapie na ALS pacienty a pečující, se zajímala Perézová (2014). Psychoterapie byla prováděna 1 týdně a začala po 4 měsících od sdělení diagnózy. V terapii se dbalo na zlepšení kvality života, copingových strategií pacienta, na celkové zapojení rodiny, vyjádření emocí a posílení pacientova ega. Úžasným příspěvkem tohoto výzkumu bylo také zaměření se na pacienty s verbální poruchou a zhoršenou schopností komunikace (častá u ALS), zapojení alternativní a augmentativní komunikace (AKK). AKK umožnila práci s pacienty a ti si intervenci pochvalovali. Zlepšila se jejich aktivita, interakce s rodinou, snížilo se psychické napětí a udrželi si svoje sebevědomí. Tento výzkum nastínil, jakým směrem by terapie a její vývoj pro pacienty s verbálními poruchami mohl směřovat. Kurt et al. (2007) na kazuistikách představil možné psychologické intervence pro pacienty, kteří nemohou mluvit a dorozumívají se pouze signály ano/ne.

Velmi příznivé výsledky intervencí prodlužujících dobu přežití pacientů se ukázalo zvýšení indexu tělesné hmotnosti (BMI) a důraz na stravu. Nízké BMI a snížená váha snižují dobu přežití. Pacienti jsou často podvyživení, dochází k atrofování svalů a příjem potravy může být zkomplikován i problémy s polykáním a žvýkáním. Existuje stále více důkazů, které naznačují, že vyšší pre-morbidní BMI a udržování BMI, dyslipidémie a vyvážená výživa je spojena se zlepšeným výsledkem u ALS. Zatímco současná data hodnotí dopad dyslipidémie na výsledek doby přežití u ALS jako protichůdný, přínos zvýšeného pre-morbidního BMI, stabilně udržovaného BMI a vysokého tuku u ALS je pozitivními výsledky ve výzkumu více konzistentní (Ngo et al., 2014). Výzkum Dorsta et al. (2013) ukazuje, že tělesná hmotnost pacientů s ALS se stabilizuje i po mírném zvýšení vysoce kalorického doplňku stravy a pozitivní výsledky se dostavily už po 4 týdnech (Dorst et al., 2013). To naznačuje, že zvolení terapeutického použití vysoce kalorických doplňků stravy by mělo být zváženo. Pro pacienty se ukázala příznivá i fyzická aktivita a zapojení pacienta v rámci jeho možností do běžných aktivit (Patel & Hamadeh, 2009). Intervence a léčby jsou zaměřeny na zvládnání symptomů, vzdělávání pacientů s ALS a její rodiny, a na identifikaci kompenzačních pomůcek, přístupů a strategií.

Léčba psychických symptomů bývá často opomíjena a důraz by se měl brát na správné identifikování depresivních příznaků a jejich léčbě. U jakýchkoli terminálních diagnóz by měl být lékař v pozoru a počítat se zhoršením psychiky u pacienta a pečujících. V terapii byla opět použita KBT terapie. Novou možnou intervencí pro pacienty s ALS – Managing Cancer and Living Meaningfully, ozkoušel Oberstandt et al. (2018) v nejnovějším výzkumu ohledně psychologických intervencí u ALS. Jedná se o semi-strukturovanou, individuální psycho-onkologickou krátkodobou léčbu pro zmírnění stresu a zlepšení kvality života. Hlavním cílem u této terapie je snížit obavy ze smrti, posílit komunikaci s týmem lékařů a zvýšit naději u pacienta a schopnost vidět v životě smysl. Intervence byla sestavena na základě empirických dat, klinických pozorování a tradičních teoriích (Oberstandt et al., 2018). Intervence se skládá ze 3-8 sezení, která trvají 45-60 min a jsou prováděny po dobu 6 měsíců. Dle výzkumu by tato intervence mohla být vhodnou variantou pro ALS pacienty a mohla by nabídnout širokospektrou péči.

O ALS máme s rozvojem vědy a výzkumu stále více informací. Jejich množství bohužel k dnešnímu dni nestačí pro rozklíčování jasné příčiny tohoto nelehkého onemocnění a použití cílené léčby. Vzniká spousta výzkumů zaměřující se na možné biologické, genetické příčiny a využití terapií, které zabírají u jiných motorických či jiných onemocnění. Napříč výzkumnými intervencemi na zlepšení kvality života pacientů a jejich psychickou zátěž se ukazuje jejich významnost, ačkoli je jich stále poskromnu. Ve zdokumentovaných výzkumech se zaměřením na psychiku, stravu a aktivitu se ukazují jako příznivé. Tato kombinace se ukazuje jako nejlepší možná pro zkvalitnění života pacientů s ALS a delší přežití. Přesto, že je toto onemocnění nevléčitelné a rychle progreduje, snaha o zlepšování života pacienta a důstojné prožití tohoto nelehkého období by měla být tím hlavním, co alespoň můžeme s dnešními poznatky o ALS udělat. Intervence ohledně stravy a zvyšování BMI by měly mít pozornost výzkumu a snažit se o další klinické studie, stejně jako vývoj psychologických intervencí. Mohly by být používány v praxi a jejich přínos by mohl vést k prodloužení a zkvalitnění pacientova života.

### **6.5. Role psychologa a pomocných profesí v diagnostice ALS**

Psycholog by měl hrát důležitou roli při celkové diagnostice a rehabilitaci pacienta s ALS. Psychická zátěž je jak pro pacienty, tak pro pečující enormní. Primární péče o pacienty s ALS by měla být nejen diagnostická, ale i terapeutická. Zhodnocení kognice pacienta může napomoci v další léčbě pacientových příznaků a sekundárních diagnóz. Zachycením změn v kognici se můžeme pokusit zpomalit patologické změny mozku a zároveň dají větší porozumění celkovému stavu pacienta a jeho chování. Psycholog by měl na základě testování pacienta přibližně určit, v jakých oblastech ke změnám kognice dochází a jak výrazná tato změna oproti normám je. Následná rehabilitace může zajistit alespoň trénink funkcí, vymezení možností pacienta a práce s ním.

Psycholog by se měl umět přizpůsobit potřebám pacienta a rodiny a být po ruce na doprovázení tímto nelehkým období. Důležité je pomoci rodině najít jejich silné stránky. Jak pečujících, tak pacientů. Rodině by měl pomáhat zorientovat se v situaci nejen emoční, ale také sociální. Důležité je uvědomění si jejich kapacit a možností. Snaha by měl směřovat k cíli vymyslet intervence, které by mohli rodině ulehčit soužití.

Zapojení sociálních služeb a pomocné péče by dávalo prostor pro starost o duševní zdraví a psychickou hygienu pečujících.

Pro maximalizaci péče o pacienty s ALS je dobré zapojit i další odborníky, jako fyzioterapeuty a ergoterapeuty. Fyzioterapie u pacientů může pomoci ke zpomalení atrofie svalů a progresi onemocnění. Jak již bylo zmíněno, pohyb se prokázal jako pozitivní faktor ovlivňující ALS. Fyzioterapie se zaměřuje na individuální problémy pacienta. Může jít o dechová cvičení a zlepšení dechu, uvolnění svalů, zlepšení flexibility kloubů, svalů a posilování. Cvičení je dobré pro udržení kondice pacienta, jeho vytrvalost a svalový rozsah. Jak nemoc progreduje, mění se i fyzioterapie a její zaměření.

Další pomocnou složkou pro pacienta může být logoterapeut, nutriční poradce či ergoterapeut. Ergoterapii je dobré využít zejména v pokročilém stádiu pro výběr kompenzačních pomůcek, nácvik sebeobsluhy a promyšlení úprav v domácnosti. Logoterapeut s pacienty procvičuje řeč a učí pacienta techniky, které může pacient sám doma trénovat. Jde především o posílení obličejových svalů, vzhledem k výskytu problémů s řečí a polykáním. Nutriční terapeut pomáhá s výběrem vyvážené stravy a dobré konzistence. Pacienti mají často problémy s polykáním a příjmem dostatečného množství živin. To se na negativním vývoji onemocnění také podepisuje.



## Výzkumná část

### 1. Cíle výzkumu

Jelikož jedinců s kognitivními deficity s narůstajícím věkem populace bude přibývat, je vývoj nových diagnostických metod žádoucí. ECAS navíc neobsahuje motorické komponenty, a umožní tak otestovat širší množství pacientů bez následného zkreslení výsledků. To by bylo pro využití v klinické praxi velkým přínosem. Test je přeložen z anglické verze. Výzkum si klade za cíl vytvořit normativní data pro ECAS na české populaci, díky čemuž by se mohl test začít používat v České republice v klinické praxi. Prozkoumáním a porovnáním výsledků zdravé populace, je možné sestavit vážené skóry, kterými se budou odborníci řídit v určování dalších prognóz u onemocnění postihující kognici, či následné péče o pacienty, u kterých se bude norma lišit.

#### 1.1. Výzkumné hypotézy

Cílem této studie bylo poskytnout normy pro test ECAS pro zdravou populaci nad 30 let. Data nutné pro vytvoření norem budou tvořeny z charakteristik zjištěných v šetření. Je zapotřebí zjistit, zda existuje souvislost mezi výkonem participantů v testu ECAS a demografickými charakteristikami, jako je věk, vzdělání a pohlaví. Zde jsou uvedeny hypotézy, kterými se výzkum zabývá.

H<sub>01</sub>: Mezi výkony v české verzi ECAS v různém věku není statisticky signifikantní rozdíl.

H<sub>02</sub>: Mezi výkony v české verzi ECAS u probandů s různým druhem vzdělání není statisticky signifikantní rozdíl.

H<sub>03</sub>: Mezi výkonem v české verzi ECAS u žen a mužů není statisticky signifikantní rozdíl.

## 2. Metody získávání dat a respondenti

Test byl již při validaci přeložen do českého jazyka (Bezdiček et al., 2018). Překlad byl schválen autory testu, test obsahuje původní podnětové materiály, pouze v úloze fluence byly změněna písmena z důvodu jiné frekvence slov dle začátečních písmen slov v českém jazyce. Sběr dat probíhal od června 2019 do července 2020.

Data byla sbírána nenáhodným výběrem metodou kriteriálního výběru v průběhu roku ze zdravé české populace, u věkových kategorií 30 let a výše. Vylučovací kritéria pro zařazení do studie byla následujících: probandi nesměli být léčeni pro neurologické či duševní onemocnění. Od participantů byl vždy obdržen písemný souhlas v souladu s ochranou osobních údajů (GDPR), které jsou zajištěny proti zneužití údajů. Normativní studie zahrnuje 96 respondentů. Výzkum zahrnoval osoby různého věku, typu vzdělání, pro dostatečnou diverzitu souboru a zmapování kognice u co možná nejširšího souboru lidí. Test by měl být citlivý na kognitivní změny spojené se stárnutím, a tudíž rozlišit výsledky u starších probandů v porovnání s mladšími. Pro získání demografických údajů jsme použili anamnestické šetření, pro samotné testování byla použita zkouška ECAS, dotazník na soběstačnost FAQ (Bezdiček et al., 2011, Pfeffer et al., 1982) a škála depresivity BDI-II (Beck et al., 1996, Ptáček et al., 2016).

Dle anamnézy byli probandi rozděleni podle dosaženého vzdělání, věku a pohlaví na muže a ženy. Dotazník FAQ byl použit na zjištění funkčního stavu (instrumentálních aktivit denního života). Na vyloučení depresivity, která by mohla ovlivnit výkon participantů byla použita Beckova škála deprese, druhé vydání BDI-II. Škálu BDI-II i dotazník FAQ probandi vyplňovali samostatně (obě škály jsou standardně založené na sebeposouzení). Následovalo testování zkouškou ECAS. Jelikož byla testována pouze zdravá populace, byla část ECAS pro rozhovor s pečovatelem vynechána. Behaviorální změny v důsledku ALS u zdravého jedince nemůžeme předpokládat, proto tato část nebyla administrována.

## **2.1. Sběr dat**

Sběr dat probíhal v Praze, Ústí nad Labem a Královehradeckém kraji. Pro sběr dat jsme zvolili nenáhodný výběr, konkrétně metoda kriteriálního výběru byla zvolena jako vhodná pro sesbírání dostatečného množství dat. Sběr dat probíhal v domácnostech probandů, či na pracovištích. Test byl vyhodnocen administrátorem, který obdovoval jednotlivé subtesty a vyhodnotil z nich celkové skóre ECAS, skóre ALS specifická a ALS nespecifická.

## **2.2. Statistická analýza**

Statistické analýzy byly provedeny ve statistickém programu IBM SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences) a Excelu Microsoft Office 365. Hlavním cílem bylo zjištění percentilových norem pro zdravou populaci a korelace položek. Vypočtena byla reliabilita, pomocí Cronbachovy alfy. Pro zjištění vlivu pohlaví na výsledky byl použit koeficient  $f^2$ . Pro lepší představu o rozložení dat byl sestaven histogram. Shapiro-Wilkův test prezentuje rozložení dat. Popisná statistika udává průměr, směrodatné odchylky, maxima a minima hodnot. Korelační analýzy za použití Pearsonova korelačního koeficientu prezentují demografické proměnné, korelace škály a skóre, jednotlivých subtestů a korelace mezi testem a FAQ a BDI-II škálou. Percentily udávají normy z výsledků administrace na zdravém souboru ( $n = 96$ ). Hladina statistické významnosti je určena na  $p < 0,05$ .

## **2.3 Demografie souboru**

Normativní studie zahrnuje 96 zdravých participantů z České republiky. Tento počet pro účely této studie postačuje, výsledky je však nutno brát jako orientační a další výzkum je doporučen. Podmínkou zařazení do testování bylo, aby proband nebyl nikdy léčen pro psychiatrické či závažné neurologické onemocnění a byl starší 30 let. Ve výzkumu byly zapojeny osoby různého věku, dosaženého typu vzdělání, studenti, pracující i lidé v důchodu, což se může projevit na výkonu a korelacích v testu subtestech. S přibývajícím věkem lze předpokládat, že výsledky v testu budou nižší, jelikož by měl být citlivý na kognitivní změny spojené se stárnutím. Pokud jde o dosažené vzdělání, v některých subtestech lze zaznamenat patrné rozdíly ve výkonu probandů.

Tabulka č 2: Demografické charakteristiky celého souboru

n=96		N	%
<b>Pohlaví</b>	Muži	45	53 %
	Ženy	51	47 %
<b>Lateralita</b>	Praváci	91	95 %
	Leváci	5	5 %

Pozn.: N=počet

Byly zjišťovány minimální a maximální hodnoty, průměry a směrodatné odchylky u věku a počtu let vzdělání. Pro přehled demografických a klinických charakteristik kontrolního a klinického souboru viz tab. č. 3. U participantů je průměrný věk 57 let a doba vzdělání 15 let. Soubor je tvořen 51 ženami a 45 muži.

Tabulka č 3: Demografické údaje zdravého souboru

<b>Zdravý soubor (n = 96)</b>			
	<b>Průměr</b>	<b>SD</b>	<b>Rozsah</b>
<b>Věk</b>	57	± 12,33	31-90
<b>Vzdělání</b>	15	± 2,44	9-19
<b>Lateralita</b>			
Praváci	91	-	-
Leváci	5	-	-

Pozn.: SD = směrodatná odchylka

Pro testování byl použit ECAS, dotazník FAQ, BDI-II, zjišťována byla také zdravotní anamnéza. Probandi byli seznámeni s podmínkami a účelem testování a podepsali písemný souhlas v souladu s GDPR. Účelem je sledování maximálních výkonů ve výkonových testech probandů, kdy se zkoumá jejich správné odpovědi a čas, za který proband splní úlohy v screeningovém testu.

Ve zdravotní anamnéze se oddělili a vyloučili probandí, kteří prodělali závažná neurologická onemocnění či mající psychiatrickou diagnózu. Díky anamnéze jsme participanti rozdělili dle věku, pohlaví a vzdělání. Pro vyloučení depresivního ladění posloužila BDI-II škála, které by mohlo výsledky testování ovlivnit. Dotazník FAQ měřící soběstačnost participantů sloužil k ověření funkčnosti jedinců a srovnání se skóry v ECAS. Jelikož se jednalo o zdravou populaci, dotazník na behaviorální změny pečující administrován nebyl.

### 3. Výsledky

#### 3.1. Vliv demografických charakteristik

Na výsledky testu a celkové skóre ECAS mohou mít vliv demografické proměnné, a proto byla provedena analýza pomocí Pearsonova koeficientu. U tabulky č. 4 je vidět, že dosažené vzdělání a věk hrají v celkovém skóre roli a ovlivňují výsledek testovaných probandů (vzdělání  $r = 0,54$ ), (věk  $r = -0,65$ ).

Tabulka č.4: Vliv věku a vzdělání na celkový skór ECAS

		Věk	Vzdělání
ECAS celkový skór	Pearsonův koeficient	-0,65**	0,54**
	P hodnota	0,00	0,00

Pozn.: ECAS = Edinburská kognitivně-behaviorální zkouška pro pacienty s ALS, P hodnota = hladina významnosti

Dalším zkoumaným jevem byl vliv laterality a pohlaví na výsledky ve zkoušce ECAS. Výsledky nebyly signifikantní. Jak se předpokládalo, na výsledek v testu nemá vliv, zda je člověk pravák či levák ( $r = -0,14$ ), ani to, zda se jedná o muže či ženu ( $r = 0,05$ ). Není proto nutné vytvářet normy zvlášť pro obě pohlaví.

Tabulka č.5: Vliv laterality a pohlaví na celkový skór ECAS

		Pohlaví	Laterality
ECAS celkový skór	Pearsonův koeficient	0,05	-0,14
	P hodnota	0,61	0,18

Pozn.: ECAS = Edinburská kognitivně-behaviorální zkouška pro pacienty s ALS, P hodnota = hladina významnosti

Následující tabulka prezentuje podrobněji vliv vzdělání a věk na jednotlivé subtesty zkoušky ECAS. Jak lze vyčíst z dat, u všech subtestů jsou patrné signifikantní výsledky, znamenající, že každá subškála je ovlivněna jak věkem, tak vzděláním participantů. Nejvyšší korelace u věku je patrná u ALS specifické ( $r = -0,66$ ) a v ECAS celkovém skóre ( $r = -0,65$ ). Významná je také ale korelace s exekutivními funkcemi ( $r = -0,53$ )

a verbální fluenci ( $r = -0,43$ ). U vzdělání je nejvyšší korelace také u ALS specifické ( $r = 0,52$ ) a v ECAS celkovém skóre ( $r = 0,54$ ).

Tabulka. č. 6: Korelace subtestů zkoušky ECAS, věku a vzdělání

		ECAS							
n = 96		Řeč	Verbální fluence	Exekutivní funkce	ALS specifická	Paměť	Zrakově-prostorová paměť	ALS nespecifická	ECAS celkový skór
<b>Věk</b>	r	-0,48**	-0,43**	-0,53**	-0,66**	-0,39**	-0,34**	-0,38**	-0,65**
<b>Vzdělání</b>	r	-0,39**	-0,36**	0,42**	0,52**	0,38**	0,21*	0,35*	0,54**

Pozn.: ECAS = Edinburská kognitivně-behaviorální škála, P hodnota = \* $\alpha = 0,05$ , \*\*  $\alpha = 0,01$ , \*\*\*  $\alpha = 0,001$ , r = Pearsonův korelační koeficient

### 3.2. Reliabilita

Vnitřní konzistence škály byla zkoumána pomocí Cronbachovy alfy. Pro výpočet reliability byly zhodnoceny jednotlivé položky z pěti subškál, a to řeč, fluence, exekutivní funkce, paměť a zrakově-prostorové schopnosti. Škála ALS-specifická, ALS-nespecifická a celkový skór ECAS nebyly použity, jelikož jsou syceny jednotlivými položkami. Výsledná Cronbachova alfa vyšla 0,694. To lze hodnotit jako dostačující hodnotu, přesto, že ideální hodnota by se měla pohybovat nad 0,7 dle Klinova pravidla. Po přidání celkového skóre ECAS do analýzy se Cronbachova alfa zvýšila na 0,811. Vzhledem k vysokému počtu položek a různé vnitřní konzistenci reliability přirozeně klesá. Pokud by bylo použito větší množství participantů je možné, že by stoupla i hodnota Cronbachovy alfy. Ve výsledcích jednotlivých subtestů se ukázalo, že vyšší hodnoty vnitřní konzistence má subškála zrakově-prostorové paměti ( $\alpha = 0,626$ ).

Tabulka č. 7: Hodnoty Cronbachovy alfy

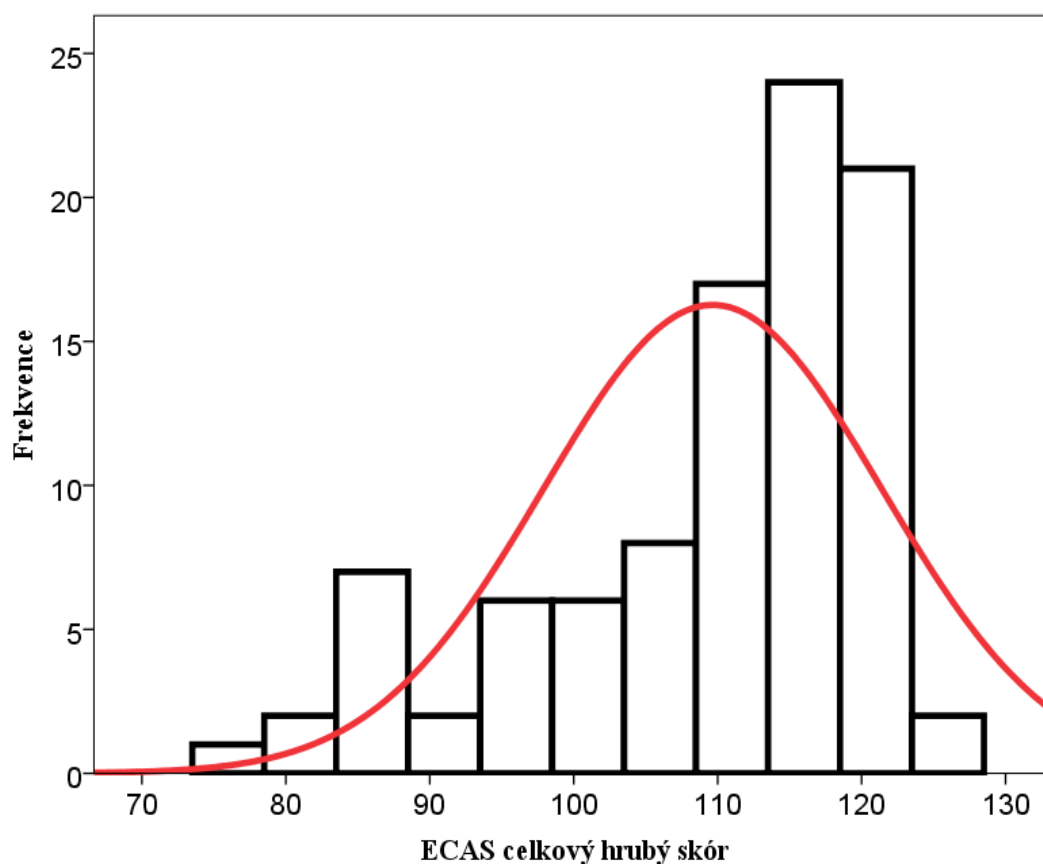
Položky ECAS	Cronbachova alfa
Řeč	0,549
Verbální fluence	0,535
Exekutivní funkce	0,498
Paměť	0,511
Zrakově-prostorová paměť	0,626

*Pozn.:* Cronbachovo alfa na nestandardizovaných položkách = hodnota vnitřní konzistence, ECAS = Edinburská kognitivně-behaviorální zkouška pro pacienty s ALS

### 3.3. Normalita rozložení dat

Na ověření normality dat byl použit Shapirův-Wilkův test. Test byl vysoce signifikantní a prokázal, že data nemají normální rozložení ( $W = 0,894$ ,  $p < 0,001$ ). Histogram níže ukazuje rozložení dat celkového skóre ECAS a jejich frekvenci výskytu. Toto rozložení je typické pro klinické testy zaměřené na kognici, jelikož jsou konstruované na měření směrem dolů, nikoli na vysoké hodnoty, aby nedocházelo k efektu stropu. Test by měl být tudíž citlivý na nižší hodnoty a mezi nimi rozlišit zdravou a klinickou populaci.





Obrázek č.1: Histogram rozložení dat

### 3.4. ECAS a souvislost s funkčností a depresí u zdravých jedinců

Zkoumáno bylo, zda má dotazník funkčního stavu (FAQ) vliv na celkové skóre ECAS. Z tabulky je patrné, že BDI-II pouze mírně koreluje se subttestem řeči ( $r = -0,22$ ) a zrakově prostorovou pamětí ( $r = -0,27$ ). Depresivní ladění může ovlivňovat výkon účastníků, nicméně celkové skóre ECAS ukázalo, že spolu tyto dvě položky nekorelují ( $r = -0,15$ ). Zdravá populace není depresivně laděná a ani vybraný soubor nevykazoval významné hodnoty, depresivní nálada tudíž neměla vliv na celkové skóre.

Oproti tomu FAQ koreloval s více položkami ve zkoušce ECAS. Konkrétně s řečí ( $r = -0,46$ ), pamětí ( $r = -0,32$ ), zrakově prostorovými schopnostmi ( $r = -0,26$ ), ALS nespecifickou ( $r = -0,30$ ) a ECAS celkovým skóre ( $r = -0,22$ ). U FAQ je zjištění slabých korelací méně překvapivé. S vyšším skóre v ECAS klesá počet bodů ve FAQ, který je zaměřen na rozlišení soběstačnosti. Předpokladem je, že pokud člověk skóruje nízko v ECAS, jeho soběstačnost bude také ovlivněna oproti lidem, kteří se drží s výsledky ve vyšším pásnu. BDI-II také koreluje s dotazníkem FAQ ( $r = 0,24$ ).

Tabulka č.8: Korelace zkoušky ECAS, BDI-II, FAQ

		ECAS								
n = 96		Řeč	Verbální fluence	Exekutivní funkce	ALS specifická	Paměť	Zrakově-prostorová paměť	ALS nespecifická	ECAS celkový skóre	BDI-II
<b>BDI-II</b>	r	-0,22*	-1,76	0,06	-0,14	-0,07	-0,27**	-0,17	-0,15	-
<b>FAQ</b>	r	-0,46**	-0,06	-0,02	-0,19	-0,32**	-0,26*	-0,30**	-0,22*	0,24*

Pozn.: BDI-II = Beckova škála deprese, FAQ = dotazník funkčního stavu (0-30), ECAS = Edinburská kognitivně-behaviorální škála, r = Pearsonův korelační koeficient, P hodnota = \* $\alpha = 0,05$ , \*\*  $\alpha = 0,01$ , \*\*\*  $\alpha = 0,001$

### 3.5. Popisná statistika

Kapitola popisné statistiky prezentuje tabulky s nejčastěji dosahovanými výsledky ve zkoušce ECAS a dotazníku FAQ a BDI-II. Tabulka č. ukazuje výsledky na zdravé populaci. Dotazník ze zkoušky ECAS mapující poruchy chování nebyl administrován, jelikož se nepředpokládá, že by u zdravých osob bylo nutné ho provádět. Soběstačnost je mapována dotazníkem FAQ. Nikdo ve zdravém souboru nedosáhl plného počtu bodů, a to konkrétně 136 bodů. Průměrné celkové skóre ECAS bylo 110 bodů. Průměr u subtestů, který se nejvíce lišil od maximálního počtu bodů byl patrný u verbální fluence  $SD = 4,18$ , v exekutivních funkcích  $SD = 5,88$  a v řeči  $SD = 3,29$ . Největší rozpětí bodů bylo v celkovém skóre ECAS od 76 bodů do 127 a v ALS specifické od 56 bodů do 96.

Tabulka č. 9: Celkové skóre ve zkoušce a dotaznících

<b>Zdravá populace (n = 96)</b>		Průměr	SD	Rozsah
	Řeč	25,29	3,29	15-28
<b>ECAS</b>	Verbální fluence	18,11	4,18	8-24
	Exekutivní funkce	37,93	5,88	21-46
	<b>ALS specifická</b>	81,30	9,91	56-96
	Paměť	16,79	2,42	8-21
	Zrakově-prostorová paměť	11,84	0,55	9-12
	<b>ALS nespecifická</b>	28,47	2,71	20-33
	<b>Celkový skór</b>	109,65	11,77	76-127
<b>FAQ</b>		0,73	1,11	0-5
<b>FAQ %</b>		97,77	3,62	83-100
<b>BDI-II</b>		1,69	1,49	0-6

Pozn.: BDI-II = Beckova škála deprese, FAQ = Dotazník funkčního stavu, ECAS = Edinburská kognitivně-behaviorální zkouška, SD = směrodatná odchylka.

### 3.6. Interkorelace subškál ECAS

Korelační analýza určila lineární vztah a jeho sílu mezi jednotlivými položkami navzájem spolu s celkovým skóre ECAS. V následující tabulce je prezentována korelační matice. Korelace jsou patrné ve všech subtestech. Hodnoty jsou na sobě závislé a pokud se změní jedna, ovlivní i druhou. Nemůžeme ovšem určit, který jev je příčinou, a který následkem. Statisticky nejvýznamnější korelace se projevily například u celkového skóru ECAS s řečí ( $r = 0,33$ ), fluencí ( $r = 0,66$ ), exekutivními funkcemi ( $r = 0,84$ ), ALS specifickou ( $r = 0,98$ ), pamětí ( $r = 0,64$ ) a ALS nespecifickou ( $r = 0,66$ ). ALS specifická významně korelovala s řečí ( $r = 0,58$ ), fluencí ( $r = 0,69$ ), exekutivními funkcemi ( $r = 0,87$ ), pamětí ( $r = 0,53$ ), zrakově-prostorovými schopnostmi ( $r = 0,35$ ), ALS nespecifickou ( $r = 0,52$ ) a celkovým skóre ECAS ( $r = 0,98$ ). Exekutivní funkce, paměť, ALS nespecifická a celkové skóre má významnou signifikanci se všemi měřenými subškálami.

Tabulka č.10: Korelace subškál ECAS

ECAS		Řeč	Fluence	Exekutivní funkce	ALS specifická	Paměť	Zrakově-prostorová paměť	ALS nespecifická	Celkový skór
Řeč	r	1	0,13	0,33**	0,58**	0,40*	0,50**	0,43**	0,60**
Fluence	r	0,13	1	0,39**	0,69**	0,38**	0,11	0,26*	0,66**
Exekutivní funkce	r	0,33**	0,39**	1	0,87**	0,39**	0,23*	0,46**	0,84**
ALS specifická	r	0,58**	0,69**	0,87**	1	0,53**	0,35**	0,52**	0,98**
Paměť	r	0,40**	0,38**	0,39*	0,53**	1	0,25*	0,83**	0,64**
Zrakově-prostorová paměť	r	0,50**	0,11	0,23*	0,35**	0,25*	1	0,39**	0,38**
ALS nespecifická	r	0,43**	0,26*	0,46**	0,52**	0,83**	0,39**	1	0,66**
Celkové skóre	r	0,60**	0,66**	0,84**	0,98**	0,64**	0,38**	0,66**	1

Pozn.: ECAS = Edinburská kognitivně-behaviorální škála, P hodnota= \* $\alpha = 0,05$ , \*\*  $\alpha = 0,01$ , \*\*\*  $\alpha = 0,001$ , r = Pearsonův korelační koeficient

### 3.7. Percentily

Percentily jsou typ pořadového skóru a u nenormálně rozložených dat se doporučují pro popis normativních údajů v testech. Jsme schopni zachytit výkony, které jsou odchylné od většinových skóru v souboru zdravých jedinců vzhledem ke věku, vzdělání či pohlaví. Sestavení percentilů nám umožní srovnávat výkony jedinců a určit, do jaké míry je výkon průměrný, nadprůměrný či podprůměrný. Tato normativní data dají výsledné tabulky hodnot k vyhodnocování zkoušky ECAS. Objektivně nám umožní jednotlivé pacienty porovnávat a sledovat jejich výkon. Dle tabulky níže je patrné, že zdraví participantů skórovali nejčastěji v pásmu 110–119 bodů. V rámci pásma -1 SD až +1 SD skórovali participantů mezi 96–119 body.

Tabulka č. 11: Percentilové výsledky celkového skóre ECAS ( $n = 96$ )

HS	frekvence	percentil	SD
76–83	3	< 1	-2 SD
84–87	4	2–9	-2 SD až -1,5 SD
88–89	5	10–15	-1,5 SD až -1 SD
96–98	6	15–19	-1 SD až +1 SD
99–100	2	20–23	-1 SD až +1 SD
101–102	3	23–24	-1 SD až +1 SD
103–105	4	25–29	-1 SD až +1 SD
106–107	3	30–31	-1 SD až +1 SD
108–109	3	32–39	-1 SD až +1 SD
110–111	12	40–47	-1 SD až +1 SD
112–113	4	48–54	-1 SD až +1 SD
114–115	9	55–60	-1 SD až +1 SD
116–117	8	61–74	-1 SD až +1 SD
118–119	13	70–80	-1 SD až +1 SD
120–121	8	81–90	+1 SD až +1,5 SD
122–123	8	90–98	+1,5 SD až +2 SD
126–127	2	> 99	+2SD

Pozn.: ECAS = Edinburská kognitivně-behaviorální škála

Tabulka číslo 12 poskytuje přehled 25., 50. a 75. percentilu a jednotlivých skóre v subtestech. Padesátý percentil udává, že 50 % participantů mělo v celkovém skóre ECAS lepší výsledek než 113 a 50 % horší výsledek. Je to tedy ukazatel, který udává průměrnou středovou hodnotu. U řeči byla hodnota u 50. percentilu 26 bodů, u fluence 20 bodů, u exekutivních funkcí 39 bodů, ALS specifická měla středovou hodnotu 84 bodů, paměť 17 bodů, zrakově prostorová paměť plný počet 12 bodů a ALS nespecifická 29 bodů.

*Tabulka č.12: Percentily v jednotlivých subtestech*

ECAS	Percentily		
	25	50	75
Řeč	23,40	26,00	27,00
Fluence	16,00	20,00	20,00
Exekutivní funkce	33,00	39,50	42,00
<b>ALS specifická</b>	72,40	84,00	89,00
Paměť	15,00	17,00	19,00
Zrakově-prostorová paměť	12,00	12,00	12,00
<b>ALS nespecifická</b>	26,40	29,00	30,00
<b>Celkový skór</b>	99,40	113,00	118,00

*Pozn.:* ECAS = Edinburská kognitivně-behaviorální škála

## Diskuse

Normativní studie jsou důležité pro standardizování testových metod v klinické praxi. Na základě těchto dat jsme schopni porovnávat jedince, které testujeme. Pro diagnostiku je vytvoření norem na zdravé populaci stěžejní. Umožní nám sledovat výkon testovaného pacienta v porovnání se zdravou populací a určit, zda již výsledek neznačí podprůměrné hodnoty. V diferenciální diagnostice je důležité, že nám normy umí oddělit, v jaké oblasti kognice má jedinec deficit. Při kontrolních vyšetřeních jsme díky normám schopni určit, zda došlo ke zhoršení stavu nebo se výkon drží na stejné hranici. Pro zařazení ECAS do používaných diagnostických nástrojů je důležité, aby byla nadále zkoumána jeho specifická, senzitivita a normy pro věkové skupiny. Pokud by test neměřil to, co má, a nebyl spolehlivý, jeho používání v praxi by bylo bezpředmětné.

Cílem této normativní studie bylo poskytnutí norem škály ECAS v české verzi pro možnost jejího využití v klinické praxi. Před samotnou statistickou analýzou u souboru ( $n = 93$ ) nad 30 let proběhla analýza demografických charakteristik, které mohou výkony u probandů ovlivňovat, a to konkrétně pohlaví, věk, vzdělání. Normy musí tyto charakteristiky brát v potaz, pokud je jejich vztah statisticky významný.

Přestože množství kognitivních testů používaných v diagnostické praxi je značné, test systematicky potlačující motorickou komponentu v českém prostředí zatím není k dispozici. Výhodou ECAS je možnost testovat pacienty s těžkými motorickými poruchami. Ty mají významný vliv na provádění položek v kognitivním testu. V klinické praxi testy a neuropsychologické baterie obsahují úlohy s intaktní volnou motorikou jako je podepisování, manipulace s předměty či překreslování. Jejich provádění může pacientům způsobovat značné obtíže. Výsledek pak může být značně pomalý, přestože by pacientovo psychomotorické tempo odpovídalo normálu, pokud by byla úloha verbální. Pokud chceme u pacientů s motorickým postižením měřit kognici bez velké variability kognitivního výkonu, je důležité, abychom takovému zkreslení zamezili. Následná neuropsychologická diagnostika může být nepřesná a nemusíme tudíž přesně určit oblast kognitivního deficitu, či ji naopak určit mylně. Pacienti s ALS jsou případem, u kterého je toto zkreslení velmi běžné, ale i významné z hlediska celkového kognitivního výkonu. ECAS neobsahuje žádné grafomotorické úlohy a minimalizuje zkreslení vlivem motoriky. Jeho další výhodou je, že ho pacient může

vyplnit i pokud má naopak řečové obtíže. Tento test se tedy zcela přizpůsobí potřebám pacienta a zajistí jeho objektivní otestování.

ECAS je vytvořený speciálně pro pacienty s ALS, jejichž onemocnění významně ovlivňuje výsledky v kognitivních testech, najde uplatnění i u jiných onemocnění postihující hybnost. Například u Parkinsonovy nemoci a syndromu, neuropatie, spinální muskulární atrofie, či u pacientů po obrně. ALS je raritní onemocnění, ale značně pacienty zatěžuje a vede relativně záhy k jejich úmrtí (průměrná doba přežití od doby diagnózy je ca. 5 let). Náročné kognitivní baterie pacienty vysilují a jsou motoricky velmi náročné. Tento test znamená naději na objektivnější a rychlejší testování pacientů s motorickým postižením.

Studie se zúčastnilo 93 zdravých dobrovolníků. Soubor se skládal z 51 žen a 45 mužů. Průměrný věk byl 57 let a stáří probandů od 31-90 let. Průměrná doba vzdělání byla 15 let. Participanti neměli žádné neurologické či psychiatrické onemocnění.

Reliabilita škály se ve smyslu vnitřní konzistence na základě Cronbachovy alfy ukázala jako pouze dostačující ( $\alpha = 0,694$ ). Pro výpočet reliability byly použity všechny subtesty zaměřené na měření určité komponenty, ale bez celkového skóru. Byly to subtest řeči, fluence, paměti, exekutivních funkcí a zrakově-prostorových schopností, tj. škály ALS specifická, ALS nespecifická a celkový skór ECAS byly vynechány. U jednotlivých šubškál byly hodnoty obdobné. Po přidání celkového skóru ECAS se reliabilita zvýšila na vysokou a to  $\alpha = 0,87$ . U výzkumů v zahraničí, například v čínské studii, byla Cronbachova alfa vyšší, a to 0,74, u italské verze 0,76 (Poletti et al., 2016, Ye et al., 2016). Jelikož byl test vytvořen na měření více domén kognice, není homogenní. Neměří pouze jednu vlastnost, nicméně položky v testu jsou si obsahem blízké a smysluplně měří široké spektrum kognitivních funkcí. Měříme odlišné dovednosti, proto je reliabilita nižší než v homogenních testech, nicméně je stále dostačující pro to, abychom ECAS mohli považovat za spolehlivou metodu.

Analýza dat prokázala, že data neodpovídají normálnímu rozložení. Shapirov-Wilkův test byl signifikantní. Soubor o 93 lidech je stále poměrně malý a vzhledem k nehomogenitě ECAS a jeho obsahu mohou být tyto faktory hlavní příčinou. Následně byly zvoleny metody vyhovující neparametrickému souboru.



Zkoumáno bylo, zda věk, pohlaví, lateralita či vzdělání hrají roli ve skórování ve zkoušce ECAS. Pearsonův korelační koeficient provedený pro pohlaví ( $r = 0,05$ ,  $p = 0,61$ ) nevykazoval žádnou signifikanci, obdobně jako u italské validační studie (Poletti et al., 2016). Lateralita ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,18$ ), podle očekávání, také nebyla signifikantní a nepotvrdila vztah mezi výsledným skóre testu. Pokud by na výsledky mělo vliv pohlaví, bylo by nutné vytvořit normy jak pro ženy, tak pro muže. Dle těchto výsledků jsou normy vytvořeny pro obě pohlaví společně. Věk ( $r = -0,65$ ,  $p = 0,001$ ) a vzdělání ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,001$ ) se naopak ukázalo jako významný faktor ovlivňující celkové výsledky v testu. Signifikance u věku a vzdělání byla zaznamenána u všech subtestů. Výkon v testu s narůstajícím věkem či nižším vzděláním klesá. U vzdělání je vliv přímo úměrný, s nižším vzděláním výkon klesá, s vyšším naopak stoupá. Ve všech subtestech a celkovém skóre byl věk a vzdělání signifikantním faktorem. Výsledky jsou souhlasné s italským a německým výzkumem (Siciliano et al., 2017, Lulé et al., 2015). V čínské studii stejně jako v této hrálo vzdělání roli v celkovém skóre ECAS ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,01$ ), ale naopak vztah mezi věkem a celkovým skóre ECAS se ve studii oproti českému výzkumu nepotvrdil (Ye et al., 2016).

Při korelaci jednotlivých subtestů se ukázalo, že spolu všechny významně korelují. Tyto korelace opět naznačují dobrou konzistenci testu. Například exekutivní funkce korelují s ALS specifickou ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,01$ ) a hrají významnou roli ve vytváření skóre pro subtest ALS specifická. Hrají roli na výsledném výkonu v testu a s ECAS celkovým skóre korelují ( $r = 0,98$ ,  $p < 0,01$ ). S celkovým skóre ECAS významně korelují všechny subtesty a to řeč ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,01$ ), fluence ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,01$ ), paměť ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,01$ ), exekutivní funkce ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,01$ ), ALS specifická ( $r = 0,98$ ,  $p < 0,01$ ), paměť ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,01$ ), zrakově-prostorové schopnosti ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ) a ALS nespecifická ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,01$ ).

Mimo samotné testování byl probandům administrován BDI-II inventář na depresivní projevy a dotazník funkčního stavu (soběstačnosti) FAQ. U zdravých probandů nebylo předpokládáno depresivní ladění. Nicméně toto naladění by mohlo mít vliv na celkový výkon, proto byl dotazník administrován. Minimalizovalo se nevědomé riziko zkreslení výsledků. BDI-II slaběji korelovalo s řečí ( $r = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ) a zrakově-prostorovými schopnostmi ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ). S celkovým skóre ovšem test nekoreloval. Tato srovnání poukazují na to, že nálada na celkový výkon v testu neměla vliv. Již sesbíraná anamnestická data participanty rozdělila na jedince, kteří se neléčí

s duševním či neurologickým onemocněním, a tudíž se nulová korelace u BDI-II a výkon pacienta předpokládala.

Dotazník FAQ, který je zaměřen na celkovou soběstačnost a funkčnost jedince koreloval s více subtesty. S řečí ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,01$ ), paměti ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,01$ ), zrakově-prostorovými schopnostmi ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$ ), ALS nespecifická ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,01$ ) a celkovým ECAS skórem ( $r = -0,22$ ,  $p < 0,05$ ). BDI-II koreluje s dotazníkem FAQ ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ). Pokud mají jedinci depresivní nálady, ovlivněna je i jejich soběstačnost. Se snižujícím se skóre v ECAS narůstalo skóre ve FAQ naznačující problémy v určitých sférách sebeobsluhy. Na sníženou sebeobsluhu a depresivní ladění by při testování nemělo být zapomenuto, jelikož tyto faktory mohou významně ovlivnit výsledek vyšetřování.

Při podrobném nahlédnutí do skórování se ukázalo, ve kterých subtestech dosahují participanti vyšších skóre kopírující maximum dosažených bodů, a ve kterých je naopak patrný propad. Průměrné celkové skóre tvořilo 109 bodů. Největší rozdíl ve skórování od průměru je patrný v exekutivních funkcích se standardní odchylkou (SD)  $\sigma = 5,88$  a průměrem 37,93 (max. bodů 48), ALS specifické,  $\sigma = 9,91$  a průměrem 81,30 (max. bodů 100) a celkovém skóre ECAS,  $\sigma = 11,77$ , průměr 109,65 (max. bodů 136). Nejnižší SD najdeme ve zrakově-prostorových schopnostech ( $\sigma = 0,55$ , průměr 11,84, max. bodů 12). Tento test pro participanty představoval nejmenší problém jej přesně vyplnit a skórovat plný počet bodů.

Percentilové hodnoty se u participantů pohybovaly nejčastěji v bodovém pásu celkového skóre od 108–122 bodů. Žádné extrémní rozdíly v mediánu, průměru a směrodatné odchylce nejsou. Rozdíly jsou patrné až v ALS specifická, ALS nespecifická a celkovém skóre ECAS. Při rozdělení na 20, 50 a 75 percentil byly hodnoty u ALS specifické 72, 84 a 89. V ALS nespecifické byly skóre vyrovnanější a to 26, 29 a 30. ALS specifická více rozlišuje mezi participanty v závislosti na věku a vzdělání. U celkového skóre byla dolní hranice 99 bodů, střední 113 bodů a horní hranice 118. Pro normativní vyhodnocení hodnot v české verzi lze využít orientační percentilové normy. Pásmo průměru u zdravých participantů se na základě standardní odchylky pohybovalo mezi 96 body až 119 body. Skórování v těchto pásmech bylo zaznamenáno jako rozmezí pro cut-off skóre.

U nízkých hodnot bylo 76 bodů až 96 bodů pod pásmem průměru a nad 119 bodů byly výsledky probandů nadprůměrně dobré. Maximální počet bodů, které jedinci získali, bylo 127 bodů ze 136 bodů. Plný počet neskóroval nikdo. Test nepodléhá efektu stropu, probandi se nedrží v horní bodové hranici. Je nastaven tak, aby byl citlivý k poklesu výkonu a deficitu v jednotlivých subtestech.

Tato práce měla za úkol zkoumat tři hypotézy. Zda má na celkové skóre vliv věk, vzdělání, a zda skórují v testu jinak ženy a muži. Vliv věku a vzdělání se na skórování v ECAS podílí, nicméně pohlaví u testování nehrálo roli. Věk a vzdělání hrálo roli v každém subtestu ECAS a mělo vliv na celkové skóre. I v zahraničních výzkumech se ukázalo, že na kognitivní výkon má vliv věk a vzdělání (Poletti et al., 2016). U pohlaví se tento vliv nepotvrdil. Již ve validační studii (Bezdiček et al., 2018) se test ukázal jako spolehlivé měřítko kognice. ECAS také demonstroval dobrou konvergentní validitu s testem DRS-2. Na základě ROC analýzy se ukázalo, že test je vysoce senzitivní a specifický. Dokázal rozlišit mezi zdravými kontrolami a pacienty s ALS.

Limitem této studie je nerovnoměrné rozložení participantů v jednotlivých věkových kategoriích. Data naznačují dobrou funkčnost testu, nicméně vzorek na větším souboru zdravých lidí je žádoucí. Normativní studie by měla být provedena na větším počtu participantů. Počet sesbíraných dat byl také ovlivněn koronavirovou pandemií. Pokud by se soubor zvětšil, mohlo by dojít k rozdílům ve výsledné analýze. Dalším limitem je nesrozumitelnost zadání v některých položkách a obsah slov v hláskování. Nesrozumitelnost vznikla zpětným překladem a po dohodě s autorem nebylo možné provést korekci slov v hláskování, aby test v českém jazyce odpovídal anglické verzi a měřil to, co má. Oproti anglické verzi tak test není v subtestu hláskování funkčně stejný. Pro další výzkumy je dobré provést ROC analýzu na zjištění senzitivity a specifity testu a vytvoření norem pro věkové kategorie a vzdělání zvlášť. Tato studie poskytla další výzkumná data, je ovšem dobré mít na paměti, že pro plnohodnotné využití testu bude zapotřebí dalších studií.

Pro srovnání výkonů probandů jsou tato data a normativní studie přínosem. ECAS bude moci být využit jako klinického nástroje. V diagnostice jsou tyto parametry důležitou složkou srovnávání „normálních“ hodnot a odlišení premorbidních změn kognice a určit úroveň fungování. Tento test však nenahradí plné neuropsychologické testování a měl by sloužit jako orientační screeningový nástroj. Využití najde v neurologické, psychiatrické či psychologické praxi. ECAS by měl být používán jako rychlý nástroj, který může podat orientační informaci o výkonu pacienta a speciálně u lidí s motorickým postižením.

## Závěr

Tato práce se snažila o rozšíření již provedené pilotní a validační studie zaměřené na Edinburskou kognitivně-behaviorální zkoušku u ALS (ECAS). Poskytla přehled percentilů na 96 participantech u tohoto screeningového testu. Výhodou této zkoušky je minimalizace chyb ve výsledném hodnocení. Díky vyšetření kognice bez zapojení motoriky u lidí s motorickým postižením tento test najde uplatnění v klinické praxi. Obdobný test v českém prostředí chybí.

Pro zjištění funkčnosti testu byl zkoumán vliv demografických charakteristik na skórování pacientů, vnitřní konzistence a interkorelace jednotlivých škál. Statistická analýza prokázala, že subtesty ECAS vzájemně významně korelují, výsledek testu není ovlivněn lateralitou či pohlavím, ale naopak je ovlivněn věkem a vzděláním. Vnitřní konzistence ECAS je pouze dostačující, kdy má Cronbachova alfa hodnotu  $\alpha = 0,7$ .

Test má nesporné výhody ve svém rychlém administrování a možnosti objektivního zhodnocení kognice u lidí limitovaných motorickými obtížemi. Měl by ovšem vždy být doplněn o další, podrobnější zhodnocení. ECAS se ukázal jako citlivý test, který dokáže rozlišit mezi jednotlivými věkovými kategoriemi a vzděláním. ECAS by se měl podrobit dalšímu zkoumání v souladu s limity popsány v diskusi, nicméně lze jej považovat za citlivý kognitivní nástroj, který má velký potenciál a budoucnost v české neuropsychologické diagnostice pro pacienty s poruchou motoriky.

Jak bylo již zmíněno, tyto výsledky mají své limity a je důležité ECAS podrobovat dalšími studii a test naplno standardizovat. Každé nové výsledky však mohou být využity k efektivnějšímu vyhodnocení ECAS jako diagnostického nástroje a jeho brzkému používání v klinické praxi.

## Reference:

- Abe, K., Aoki, M., Tsuji, S., Itoyama, Y., Sobue, G., Togo, M., ... & Takahashi, F. (2017). Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 16(7), 505-512. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1
- Abhinav, K., Stanton, B., Johnston, C., Hardstaff, J., Orrell, R. W., Howard, R., ... & Leigh, P. N. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. *Neuroepidemiology*, 29(1-2), 44-48. doi: 10.1159/000108917
- Abrahams, S., & Bak, T. (2013). Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen-ECAS English version 2013.
- Abrahams, S. (2013). ALS, cognition and the clinic.
- Abrahams, S., Newton, J., Niven, E., Foley, J., & Bak, T. H. (2014). Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration*, 15(1-2), 9-14. doi: 10.3109/21678421.2013.805784
- Abrahams, S., Leigh, P. N., Harvey, A., Vythelingum, G. N., Grise, D., & Goldstein, L. H. (2000). Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, 38(6), 734-747. doi: 10.1016/s0028-3932(99)00146-3
- Anand, P., Parrett, A., Martin, J., Zeman, S., Foley, P., Swash, M., ... & Sinicropi, D. V. (1995). Regional changes of ciliary neurotrophic factor and nerve growth factor levels in post mortem spinal cord and cerebral cortex from patients with motor disease. *Nature medicine*, 1(2), 168-172. Doi: 10.1038/nm0295-168
- Arisato, T., Okubo, R., Arata, H., Abe, K., Fukada, K., Sakoda, S., ... & Nakagawa, M. (2003). Clinical and pathological studies of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) with SOD1 H46R mutation in large Japanese families. *Acta neuropathologica*, 106(6), 561-568. doi: 10.1007/s00401-003-0763-5
- Arnold, A., EDGREN, D. C., & PALLADINO, V. S. (1953). Amyotrophic lateral sclerosis: fifty cases observed on Guam. *The Journal of nervous and mental disease*, 117(2), 135-139.
- Ash, S., Olm, C., McMillan, C. T., Boller, A., Irwin, D. J., McCluskey, L., ... & Grossman, M. (2015). Deficits in sentence expression in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 16(1-2), 31-39. doi: 10.3109/21678421.2014.974617
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(2), 241-251. doi: 10.1111/1469-7610.00715
- Batulan, Z., Shinder, G. A., Minotti, S., He, B. P., Doroudchi, M. M., Nalbantoglu, J., ... & Durham, H. D. (2003). High threshold for induction of the stress response in motor

neurons is associated with failure to activate HSF1. *Journal of Neuroscience*, 23(13), 5789-5798. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-13-05789.2003

Bartos, A., & Fayette, D. (2018). Validation of the Czech Montreal cognitive assessment for mild cognitive impairment due to Alzheimer disease and Czech norms in 1,552 elderly persons. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46(5-6), 335-345.

Benbrika, S., Desgranges, B., Eustache, F., & Viader, F. (2019). Cognitive, emotional and psychological manifestations in amyotrophic lateral sclerosis at baseline and overtime: a review. *Frontiers in neuroscience*, 13, 951.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490-498.

Beeldman, E., Raaphorst, J., Twennaar, M. K., de Visser, M., Schmand, B. A., & de Haan, R. J. (2016). The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(6), 611-619. doi: 10.1136/jnnp-2015-310734

Beghi, E., Millul, A., Micheli, A., Vitelli, E., & Logroscino, G. (2007). Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology*, 68(2), 141-145. doi: 10.1212/01.wnl.0000250339.14392.bb

Bensimon, G., & Doble, A. (2004). The tolerability of riluzole in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Expert opinion on drug safety*, 3(6), 525-534. Doi: 10.1517/14740338.3.6.525

Bensimon, G., Lacomblez, L., Meininger, V. F., & ALS/Riluzole Study Group. (1994). A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 330(9), 585-591. doi: 10.1056/NEJM199403033300901

Beránková, D., Krulová, P., Mračková, M., Eliášová, I., Košťálová, M., Janoušová, E., ... & Tomagová, M. (2015). Addenbrookský kognitivní test-orientační normy pro českou populaci. *Cesk Slov Neurol*, (2015), 78.

Bezdiček, O., Lukavský, J., & Preiss, M. (2011). Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 74(1), 36-42.

Bezdiček, B., Marková, L., Soósová, N., & Forgáč, M. (2018). Pilotní studie Edinburské kognitivně-behaviorální zkoušky pro amyotrofickou laterální sklerózu na české populaci. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 81(2). doi: 10.14735/amcsnn2018208

Bongioanni, P. (2012). Communication impairment in ALS patients assessment and treatment. INTECH Open Access Publisher. doi:10.5772/30426.

Bradley, W. G., Good, P., Rasool, C. G., & Adelman, L. S. (1983). Morphometric and biochemical studies of peripheral nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 14(3), 267-277. doi: 10.1002/ana.410140304

Bravo-Hernandez, M., Tadokoro, T., Navarro, M. R., Platoshyn, O., Kobayashi, Y., Marsala, S., ... & Tomori, Z. (2020). Spinal subpial delivery of AAV9 enables

widespread gene silencing and blocks motoneuron degeneration in ALS. *Nature Medicine*, 26(1), 118-130. Doi: 10.1038/s41591-019-0674-1

Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., & Munsat, T. L. (2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*, 1(5), 293-299.

Brooks, B. R. (1994). El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 124, 96-107. doi: 10.1016/0022-510X(94)90191-0

Brown, R. H., & Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 377(2), 162-172.

Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Bede, P., O'Sullivan, M., Heverin, M., ... & Hardiman, O. (2017). A cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: Subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Annals of clinical and translational neurology*, 4(5), 305-317. doi: 10.1002/acn3.407

Burkhardt, C., Neuwirth, C., & Weber, M. (2017). Longitudinal assessment of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): lack of practice effect in ALS patients?. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18(3-4), 202-209. doi: 10.1080/21678421.2017.1283418

Corbo, M., & Hays, A. P. (1992). Peripherin and neurofilament protein coexist in spinal spheroids of motor neuron disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 51(5), 531-537. Doi: 10.1097/00005072-199209000-00008

Cox, P. A., & Sacks, O. W. (2002). Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam. *Neurology*, 58(6), 956-959. doi: 10.1212/WNL.58.6.956

Crockford, C. J., Kleynhans, M., Wilton, E., Radakovic, R., Newton, J., Niven, E. H., ... & Abrahams, S. (2018). ECAS ABC: alternate forms of the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 19(1-2), 57-64. Doi: 10.1080/21678421.2017.1407793

De Carvalho, M., Matias, T., Coelho, F., Evangelista, T., Pinto, A., & Luís, M. S. (1996). Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *Journal of the neurological sciences*, 139, 117-122. doi: 10.1016/0022-510x(96)00089-5

De Icaza Valenzuela, M. M., Bak, T. H., Pal, S., & Abrahams, S. (2018). The Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS screen: relationship to age, education, IQ and the Addenbrooke's Cognitive Examination-III. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 19(7-8), 585-590.

Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). Delis-Kaplan Executive Function System.



Distad BJ, Meekins GD, Liou LL, Weiss MD, Carter GT, Miller RG: Drug Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2008, 19:633-651

Dorst, J., Cypionka, J., & Ludolph, A. C. (2013). High-caloric food supplements in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective interventional study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 14(7-8), 533-536.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. F. A. B. (2000). The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626.

Elamin, M., Phukan, J., Bede, P., Jordan, N., Byrne, S., Pender, N., & Hardiman, O. (2011). Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology*, 76(14), 1263-1269. doi: 10.1212/WNL.0b013e318214359f

Ellis, D. C. (2001). *Delis-Kaplan executive function system—d-kefs*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Ferrante, R. J., Browne, S. E., Shinobu, L. A., Bowling, A. C., Baik, M. J., MacGarvey, U., ... & Beal, M. F. (1997). Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurochemistry*, 69(5), 2064-2074. Doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69052064.x

Figlewicz, D. A., Krizus, A., Martinoli, M. G., Meiningner, V., Dib, M., Rouleau, G. A., & Julien, J. P. (1994). Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics*, 3(10), 1757-1761. Doi: 10.1093/hmg/3.10.1757

Finsterer, J., & Soraru, G. (2016). Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Journal of Molecular Neuroscience*, 58(3), 321-329. doi: 10.1007/s12031-015-0663-x

Foley, J. A., Niven, E. H., Paget, A., Bhatia, K. P., Farmer, S. F., Jarman, P. R., ... & Abrahams, S. (2018). Sensitivity and specificity of the ECAS in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Parkinson's Disease*, 2018. doi: 10.1155/2018/2426012

Forbes, R. B., Colville, S., & Swingler, R. J. (2004). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age and ageing*, 33(2), 131-134. doi: 10.1093/ageing/afh013

Goetz, C. G. (Ed.). (2007). *Textbook of clinical neurology* (Vol. 355). Elsevier Health Sciences.

Goldstein, L. H., & Abrahams, S. (2013). Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. *The Lancet Neurology*, 12(4), 368-380. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70026-7

Goodglass, H., Kaplan, E., & Weintraub, S. (1983). *Boston naming test*. Lea & Febiger.

Gould, R. L., Coulson, M. C., Brown, R. G., Goldstein, L. H., Al-Chalabi, A., & Howard, R. J. (2015). Psychotherapy and pharmacotherapy interventions to reduce distress or improve well-being in people with amyotrophic lateral sclerosis: A

systematic review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 16(5-6), 293-302. doi: 10.3109/21678421.2015.1062515

Greenway, M. J., Alexander, M. D., Ennis, S., Traynor, B. J., Corr, B., Frost, E., ... & Hardiman, O. (2004). A novel candidate region for ALS on chromosome 14q11. *Neurology*, 63(10), 1936-1938. Doi: 10.1212/01.WNL.0000144344.39103.F6

Hadano, S., Hand, C. K., Osuga, H., Yanagisawa, Y., Otomo, A., Devon, R. S., ... & Figlewicz, D. A. (2001). A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nature genetics*, 29(2), 166-173. doi: 10.1038/ng1001-166

HAMIDA, M. B., HENTATI, F., & HAMIDA, C. B. (1990). Hereditary motor system diseases (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis) Conditions combining a bilateral pyramidal syndrome with limb and bulbar amyotrophy. *Brain*, 113(2), 347-363

Hardiman, O., & van den Berg, L. H. (2017). Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon?. *The Lancet Neurology*, 16(7), 490-491. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30163-1

Haverkamp, L. J., Appel, V., & Appel, S. H. (1995). Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*, 118(3), 707-719. doi: 10.1093/brain/118.3.707

Hicks, S. L., Sharma, R., Khan, A. N., Berna, C. M., Waldecker, A., Talbot, K., ... & Turner, M. R. (2013). An eye-tracking version of the trail-making test. *PloS one*, 8(12). doi: 10.1371/journal.pone.0084061

Hsieh, S., Schubert, S., Hoon, C., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2013). Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 36(3-4), 242-250.

Hummelová-Fanfrdlová, Z., Rektorová, I., Sheardová, K., Bartoš, A., Líněk, V., Rössner, P., ... & Hort, J. (2009). Česká adaptace addenbrookského kognitivního testu. *Ceskoslovenska psychologie*.

Chancellor, A. M., Slattery, J. M., Fraser, H., Swingler, R. J., Holloway, S. M., & Warlow, C. P. (1993). The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *Journal of neurology*, 240(6), 339-346. doi: 10.1007/bf00839964

Charcot J-M: De la sclérose latérale amyotrophique. *Prog Med* 1874, 23; 24; 29:235-237. 341-232; 453-235

Chiba, M., & Masironi, R. (1992). Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. *Bulletin of the World Health Organization*, 70(2), 269

Chio, A., Benzi, G., Dossena, M., Mutani, R., & Mora, G. (2005). Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*, 128(3), 472-476. doi: 10.1093/brain/awh373

Chiò, A., Logroscino, G., Traynor, B. J., Collins, J., Simeone, J. C., Goldstein, L. A., & White, L. A. (2013). Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, *41*(2), 118-130.

Chen, Y. Z., Bennett, C. L., Huynh, H. M., Blair, I. P., Puls, I., Irobi, J., ... & Nicholson, G. A. (2004). DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *The American Journal of Human Genetics*, *74*(6), 1128-1135. Doi: 10.1086/421054

Ince, P. G., & Wharton, S. B. (2007). Cytopathology of the motor neuron. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 82, pp. 89-119). Elsevier. Doi: 10.1016/S0072-9752(07)80008-X

Johnston, C. A., Stanton, B. R., Turner, M. R., Gray, R., Blunt, A. H. M., Butt, D., ... & Al-Chalabi, A. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting. *Journal of neurology*, *253*(12), 1642-1643. doi: 10.1007/s00415-006-0195-y

Kay, J., Lesser, R., & Coltheart, M. (1996). Psycholinguistic assessments of language processing in aphasia (PALPA): An introduction. *Aphasiology*, *10*(2), 159-180. Doi: 10.1080/02687039608248403

Keller, J., Krimly, A., Bauer, L., Schulenburg, S., Boehm, S., Aho-Oezhan, H. E., ... & Abrahams, S. (2017). A first approach to a neuropsychological screening tool using eye-tracking for bedside cognitive testing based on the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *18*(5-6), 443-450. doi: 10.1080/21678421.2017.1313869

Kieran, D., Kalmar, B., Dick, J. R., Riddoch-Contreras, J., Burnstock, G., & Greensmith, L. (2004). Treatment with arimoclomol, a coinducer of heat shock proteins, delays disease progression in ALS mice. *Nature medicine*, *10*(4), 402-405. doi: 10.1038/nm1021

Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., ... & Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *The lancet*, *377*(9769), 942-955. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7

Kopeček, M., Štěpánková, H., & Lukavský, J. (2013). Montrealský kognitivní test (MOCA) a MMSE–české normy. *Psychiatrie*, *17*, 54-55.

Kourtesis, P., Christidi, F., Margioti, E., Demenega, C., Rentzos, M., Evdokimidis, I., & Abrahams, S. (2019). The Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS): sensitivity in differentiating between ALS and Alzheimer's disease in a Greek population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 1-8. Doi: 10.1080/21678421.2019.1655059

Kurt, A., Nijboer, F., Matuz, T., & Kübler, A. (2007). Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *CNS drugs*, *21*(4), 279-291.

Lambon, M. R., Graham, K. S., Ellis, A. W., & Hodges, J. R. (1998). Naming in semantic dementia--what matters?. *Neuropsychologia*, *36*(8), 775-784.

Lambrechts, D., Storkebaum, E., Morimoto, M., Del-Favero, J., Desmet, F., Marklund, S. L., ... & Al-Chalabi, A. (2003). VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nature genetics*, 34(4), 383-394. Doi: 10.1038/ng1211

Lambrechts, D., Poesen, K., Fernández-Santiago, R., Al-Chalabi, A., Del Bo, R., Van Vaught, P. W., ... & Anneser, J. (2008). Meta-analysis of VEGF variations in ALS: increased susceptibility in male carriers of the-2578AA genotype. *Journal of Medical Genetics*. Doi: 10.1136/jmg.2008.058222

Leigh, P. N., Abrahams, S., Al-Chalabi, A., Ampong, M. A., Goldstein, L. H., Johnson, J., ... & Shaw, C. (2003). The management of motor neurone disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(suppl 4), iv32-iv47. doi: 10.1136/jnnp.74.suppl\_4.iv32

Leigh, P. N., Anderton, B. H., Dodson, A., Gallo, J. M., Swash, M., & Power, D. M. (1988). Ubiquitin deposits in anterior horn cells in motor neurone disease. *Neuroscience letters*, 93(2-3), 197-203. doi:10.1016/0304-3940(88)90081-x

Lillo, P., Mioshi, E., Zoing, M. C., Kiernan, M. C., & Hodges, J. R. (2011). How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis?. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 12(1), 45-51.

Longo, D. L. (2017). Robert H. Brown, D. Phil., MD, and Ammar Al-Chalabi, Ph. D., FRCP, Dip. Stat. *N Engl J Med*, 377, 162-72. doi: 10.1056/NEJMra1603471.

Loose, M., Burkhardt, C., Aho-özhan, H., Keller, J., Abdulla, S., Böhm, S., ... Lulé, D. (2016). Age and education-matched cut-off scores for the revised German/Swiss-German version of ECAS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 1-3. <https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1162814>

Lulé, D., Burkhardt, C., Abdulla, S., Böhm, S., Kollwe, K., Uttner, I., ... & Ludolph, A. C. (2015). The Edinburgh cognitive and behavioural amyotrophic lateral sclerosis screen: a cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 16(1-2), 16-23. doi: 10.3109/21678421.2014.959451

Lyu, R. K., Tang, L. M., Chen, C. J., Chen, C. M., Chang, H. S., & Wu, Y. R. (2004). The use of evoked potentials for clinical correlation and surgical outcome in cervical spondylotic myelopathy with intramedullary high signal intensity on MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(2), 256-261. doi: 10.1136/jnnp.2003.016584

Machts, J., Bittner, V., Kasper, E., Schuster, C., Prudlo, J., Abdulla, S., ... & Vielhaber, S. (2014). Memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis are not exclusively caused by executive dysfunction: a comparative neuropsychological study of amnesic mild cognitive impairment. *BMC neuroscience*, 15(1), 83. doi: 10.1186/1471-2202-15-83

Mélé, N., Berzero, G., Maisonobe, T., Salachas, F., Nicolas, G., Weiss, N., ... & Lenglet, T. (2018). Motor neuron disease of paraneoplastic origin: a rare but treatable condition. *Journal of neurology*, 265(7), 1590-1599. doi: 10.1007/s00415-018-8881-0

- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1996). Rey Complex Figure Test and Recognition Trial Supplemental Norms for Children and Adults. Psychological Assessment Resources.
- Miller, R. G., Mitchell, J. D., & Moore, D. H. (2012). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane database of systematic reviews, (3). Doi: 10.1002/14651858.CD001447
- Mioshi, E., Caga, J., Lillo, P., Hsieh, S., Ramsey, E., Devenney, E., ... & Kiernan, M. C. (2014). Neuropsychiatric changes precede classic motor symptoms in ALS and do not affect survival. *Neurology*, 82(2), 149-155. doi: 10.1212/WNL.0000000000000023
- Mulder, D. W., Kurland, L. T., Offord, K. P., & Beard, C. M. (1986). Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 36(4), 511-517. doi: 10.1212/wnl.36.4.511
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Nelson, L. M., McGuire, V., Longstreth Jr, W. T., & Matkin, C. (2000). Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption. *American journal of epidemiology*, 151(2), 156-163.
- Ngo, S. T., Steyn, F. J., & McCombe, P. A. (2014). Body mass index and dietary intervention: implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 340(1-2), 5-12.
- Nishimura, A. L., Mitne-Neto, M., Silva, H. C., Richieri-Costa, A., Middleton, S., Cascio, D., ... & Skehel, P. (2004). A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *The American Journal of Human Genetics*, 75(5), 822-831. Doi: 10.1086/425287
- Niven, E., Newton, J., Foley, J., Colville, S., Swingler, R., Chandran, S., ... & Abrahams, S. (2015). Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): a cognitive tool for motor disorders. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 16(3-4), 172-179. doi: 10.3109/21678421.2015.1030430
- Norris, F., Shepherd, R., Denys, E., Kwei, U., Mukai, E., Elias, L., ... & Norris, H. (1993). Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *Journal of the neurological sciences*, 118(1), 48-55. Doi: 10.1016/0022-510X(93)90245-T
- Marconi, A., Meloni, G., Fossati, F., Lunetta, C., Bastianello, S., Melazzini, M., ... & Corbo, M. (2012). Aggressiveness, sexuality, and obsessiveness in late stages of ALS patients and their effects on caregivers. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 13(5), 452-458.
- 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: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 21(11), 1078-1085.

Mioshi, E., Lillo, P., Yew, B., Hsieh, S., Savage, S., Hodges, J. R., et al. (2013). Cortical atrophy in ALS is critically associated with neuropsychiatric and cognitive changes. *Neurology* 80, 1117–1123. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828869da

Okamoto, K., Mizuno, Y., & Fujita, Y. (2008). Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*, 28(2), 109-115. doi: 10.1111/j.1440-1789.2007.00873.x

Orrell, R. W., Lane, R. J., & Ross, M. (2007). Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). doi: 10.1002/14651858.CD002829.pub4

Parvizi, J., Anderson, S. W., Martin, C. O., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2001). Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain*, 124(9), 1708-1719. doi: 10.1093/brain/124.9.1708

Patel, B. P., & Hamadeh, M. J. (2009). Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Nutrition*, 28(6), 604-617.

Pérez, A. I. G., & Dapuelto, J. J. (2014). Case report of a computer-assisted psychotherapy of a patient with ALS. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 48(3), 229-233.

Pestronk, A., Cornblath, D. R., Ilyas, A. A., Baba, H., Quarles, R. H., Griffin, J. W., ... & Adams, R. N. (1988). A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 24(1), 73-78. doi: 10.1002/ana.410240113

Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah Jr, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of gerontology*, 37(3), 323-329. doi: 10.1093/geronj/37.3.323

Phukan, J., Elamin, M., Bede, P., Jordan, N., Gallagher, L., Byrne, S., ... & Hardiman, O. (2012). The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(1), 102-108. doi: 10.1136/jnnp-2011-300188

Pinto-Grau, M., Burke, T., Lonergan, K., McHugh, C., Mays, I., Madden, C., ... & Pender, N. (2017). Screening for cognitive dysfunction in ALS: validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) using age and education adjusted normative data. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18(1-2), 99-106. doi:10.1080/21678421.2016.1249887

Poletti, B., Solca, F., Carelli, L., Madotto, F., Lafronza, A., Faini, A., ... & Doretti, A. (2016). The validation of the Italian Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen (ECAS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 17(7-8), 489-498. doi: 10.1080/21678421.2016.1183679

Polkey, M. I., Lyall, R. A., Moxham, J., & Leigh, P. N. (1999). Respiratory aspects of neurological disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(1), 5-15. doi: 10.1136/jnnp.66.1.5

Preiss, J., Zvárová, J., & Kolínová, M. (1993). Wechslerova paměťová škála a její české verze. *Výsledky u souboru nemocných epilepsií. Čs. Psychol*, 37, 26-36.

Ptáček, R., Raboch, J., Vňuková, M., Hlinka, J., & Anders, M. (2016). BECKOVA ŠKÁLA DEPRESE BDI-II-STANDARDIZACE A V YUŽITÍV PRAXI. *Ceská a Slovenská Psychiatrie*, 112(6).

Puls, I., Jonnakuty, C., LaMonte, B. H., Holzbaur, E. L., Tokito, M., Mann, E., ... & Brown, R. H. (2003). Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nature genetics*, 33(4), 455-456. Doi: 10.1038/ng1123

Raaphorst, J., De Visser, M., Linssen, W. H., De Haan, R. J., & Schmand, B. (2010). The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 11(1-2), 27-37. doi: 10.3109/17482960802645008.

Ringholz, G. M., Appel, S. H., Bradshaw, M., Cooke, N. A., Mosnik, D. M., & Schulz, P. E. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, 65(4), 586-590. doi: 10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6

Rooney, J., Byrne, S., Heverin, M., Tobin, K., Dick, A., Donaghy, C., & Hardiman, O. (2015). A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(5), 496-501. Doi: 10.1136/jnnp-2014-309601

Roos, E., Mariosa, D., Ingre, C., Lundholm, C., Wirdefeldt, K., Roos, P. M., & Fang, F. (2016). Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 86(24), 2271-2277. doi: 10.1212/WNL.0000000000002671

Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., ... & Rahmani, Z. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362(6415), 59-62. Doi: 10.1038/362059a0

Rothstein, J. D., Tsai, G., Kuncl, R. W., Clawson, L., Cornblath, D. R., Drachman, D. B., ... & Coyle, J. T. (1990). Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 28(1), 18-25. doi: 10.1002/ana.410280106

Rowland, L. P., & Shneider, N. A. (2001). Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 344(22), 1688-1700.

Sadasivan, K. K., Reddy, R. P., & Albright, J. A. (1993). The natural history of cervical spondylotic myelopathy. *The Yale journal of biology and medicine*, 66(3), 235

Sarro, L., Agosta, F., Canu, E., Riva, N., Prella, A., Copetti, M., ... & Filippi, M. (2011). Cognitive functions and white matter tract damage in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor tractography study. *American Journal of Neuroradiology*, 32(10), 1866-1872.

Shaw, P. J. (2005). Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(8), 1046-1057. Doi: 10.1136/jnnp.2004.048652

Shefner, J., Heiman-Patterson, T., Pioro, E. P., Wiedau-Pazos, M., Liu, S., Zhang, J., ... & Apple, S. (2020). Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). *Muscle & Nerve*, 61(2), 218-221. doi: 10.1002/mus.26740

Siciliano, M., Trojano, L., Trojsi, F., Greco, R., Santoro, M., Basile, G., ... & Monsurrò, M. (2017). Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS)-Italian version: regression based norms and equivalent scores. *Neurological Sciences*, 38(6), 1059-1068. doi 10.1007/s10072-017-2919-4

Siklós, L., Engelhardt, J., Harati, Y., Smith, R. G., Joó, F., & Appel, S. H. (1996). Ultrastructural evidence for altered calcium in motor nerve terminals in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 39(2), 203-216. doi: 10.1002/ana.410390210

Slee, M., Selvan, A., & Donaghy, M. (2007). Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology*, 69(17), 1680-1687. doi: 10.1212/01.wnl.0000277697.55288.d0

So, Y. T. (2012). Immune-mediated neuropathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 18(1), 85-105. doi: 10.1212/01.CON.0000411569.72203.9d

Sperfeld, A. D., Karitzky, J., Brummer, D., Schreiber, H., Häussler, J., Ludolph, A. C., & Hanemann, C. O. (2002). X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Archives of Neurology*, 59(12), 1921-1926. doi: 10.1001/archneur.59.12.1921

Strong, M. J., Grace, G. M., Freedman, M., Lomen-Hoerth, C., Woolley, S., Goldstein, L. H., ... & Bruijn, L. (2009). Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10(3), 131-146. doi: 10.1080/17482960802654364

Strong, M. J., Hudson, A. J., & Alvord, W. G. (1991). Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850-1989: a statistical analysis of the world literature. *Canadian journal of neurological sciences*, 18(1), 45-58. doi: 10.1017/S0317167100031280

Strong, M. J. (2017). Revisiting the concept of amyotrophic lateral sclerosis as a multisystems disorder of limited phenotypic expression. *Current opinion in neurology*, 30(6), 599-607. doi: 10.3389/fnins.2019.00951

Swinnen, B., & Robberecht, W. (2014). The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 10(11), 661. Doi: 10.1038/nrneurol.2014.184

Štětkářová, I., Matěj, R., & Ehler, E. (2018). Nové poznatky v diagnostice a léčbě amyotrofické laterální sklerózy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 81(5).

Thorpe, J. W., Moseley, I. F., Hawkes, C. H., MacManus, D. G., McDonald, W. I., & Miller, D. H. (1996). Brain and spinal cord MRI in motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(3), 314-317. doi: 10.1136/jnnp.61.3.314



- Turner, M. R., Goldacre, R., Talbot, K., & Goldacre, M. J. (2016). Psychiatric disorders prior to amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 80(6), 935-938. doi:10.1002/ana.24801
- van der Hulst, E. J., Bak, T. H., & Abrahams, S. (2015). Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(11), 1208-1215. doi: 10.1136/jnnp-2014-309290
- van Es, M. A., Hardiman, O., Chio, A., Al-Chalabi, A., Pasterkamp, R. J., Veldink, J. H., & Van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 390(10107), 2084-2098. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31287-
- Wijesekera, L. C., & Leigh, P. N. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of rare diseases*, 4(1), 3.
- Wechsler, D., & Scale-Revised, W. A. I. (1981). The Psychological Corporation. *New York, 1*, 309.
- Weisskopf, M. G., McCullough, M. L., Calle, E. E., Thun, M. J., Cudkovicz, M., & Ascherio, A. (2004). Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of epidemiology*, 160(1), 26-33. Doi: 10.1093/aje/kwh179
- Woolley, S. C., & Rush, B. K. (2017). Considerations for clinical neuropsychological evaluation in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(7), 906-916.
- Worms, P. M. (2001). The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *Journal of the neurological sciences*, 191(1-2), 3-9. doi: 10.1016/s0022-510x(01)00630-x
- Ye, S., Ji, Y., Li, C., He, J., Liu, X., & Fan, D. (2016). The Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen in a Chinese amyotrophic lateral sclerosis population. *PloS one*, 11(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0155496
- Yokoseki, A., Shiga, A., Tan, C. F., Tagawa, A., Kaneko, H., Koyama, A., ... & Okamoto, K. (2008). TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 63(4), 538-542. Doi: 10.1002/ana.21392
- Zaldivar, T., Gutierrez, J., Lara, G., Carbonara, M., Logroscino, G., & Hardiman, O. (2009). Reduced frequency of ALS in an ethnically mixed population: a population-based mortality study. *Neurology*, 72(19), 1640-1645.

### **Internetové zdroje:**

AVCR, [online] získáno 29.3.2020, dostupné z: <https://www.avcr.cz/cs/veda-a-vyzkum/biologie-a-lekarske-vedy/Vedci-AV-CR-testovali-metodu-ktera-by-mohla-zmirnit-priznaky-ALS/>

FDA approves drug to treat ALS. [online], získáno: 29.3.2020 Dostupné z: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm557102.htm> (Accessed on March 29, 2020).

Radicava prescribing information. <https://www.radicava.com/assets/dist/pdfs/radicava-prescribing-information.pdf> (Accessed on March 29, 2020).

UpToDate® 2020, Wolters Kluwer. [online] Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Citováno 22/03/2020. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis>

## Seznam použitých zkratek

Testy a škály:

ACE-III – Adenbrookský kognitivní test/ Adenbrooke's Cognitive Examination

BDI-II – Beckova škála deprese/ Beck depression inventory

BTS – Boston naming test

D-KEFS – The Delis-Kaplan Executive Function System

ECAS – Edinburská kognitivně-behaviorální zkouška/ Edinburgh Cognitive-Behavioral Scale

FAQ – Dotazník funkčního stavu/ Functional Activities Questionnaire

FAB – Frontal assessment battery

MoCA – Montreálský kognitivní test

MMSE – Mini Mental State Examination

PALPA – Psycholinguistic Assessments of Language Processing in Aphasia

WAIS III – Wechslerova inteligenční škála pro dospělé/ The Wechsler Adult Intelligence Scale

Jiné zkratky:

AKK – Alternativní a augmentativní komunikace

ALS – amyotrofická laterální skleróza

ALS-ci, ALS-bi – amyotrofická laterální skleróza s kognitivními obtížemi/  
s behaviorálními obtížemi

BMI – index tělesné hmotnosti/ body mass index

CT – Počítačová tomografie/ Computed tomography

EMG – elektromyografie

FTD – frontotemporální demence

FALS – familiární forma amyotrofické laterální sklerózy

IBM SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

KBT – Kognitivně behaviorální terapie/ Cognitive and Behavioral Therapy

MRI – Magnetická rezonance/ Magnetic resonance imaging

NGT – nasogastrická sonda

PCA – na člověka zaměřená terapie/ Person centred approach

PBP – bulbární paralýza

PEG – Perkutánní endoskopická gastrostomie

PMA – Progresivní svalová atrofie

PLS – primární laterální skleróza

RNA – ribonukleová kyselina

SALS – sporadická forma amyotrofické laterální sklerózy

SOD1 – gen superoxidové dismutázy

## **Seznam tabulek**

Tabulka č. 1: Přehled forem ALS a postižení motoneuronů

Tabulka č. 2: Demografické charakteristiky celého souboru

Tabulka č. 3: Demografické údaje zdravého souboru

Tabulka č. 4: Vliv věku a vzdělání na celkový skóre ECAS

Tabulka č. 5: Vliv laterality a pohlaví na celkový skóre ECAS

Tabulka č. 6: Korelace subtestů zkoušky ECAS, věku a vzdělání

Tabulka č.7: Hodnoty Cronbachovy alfy

Tabulka č. 8: Korelace zkoušky ECAS, BDI-II, FAQ

Tabulka č. 9: Celkové skóre ve zkoušce a dotaznících

Tabulka č. 10: Korelace subškál ECAS

Tabulka č. 11: Percentilové výsledky celkového skóre ECAS (n = 96)

Tabulka č.12: Percentily v jednotlivých subtestech

## **Obrázky:**

Obr. 1: Histogram rozložení dat

## **Bibliografické údaje**

**Jméno a příjmení autorky:** Bc. Nina Soósová

**Studijní program:** Psychologie (NMgr.)

**Studijní obor:** Psychologie – jednooborové studium

**Název práce:** Normativní studie kognitivně-behaviorální zkoušky ECAS na české populaci

**Počet stran (bez příloh):** 87

**Přímé citace:** 0

**Celkový počet stran příloh:** 0

**Celkový počet znaků:** 116 415

**Počet titulů české literatury a pramenů:** 7

**Počet titulů zahraniční literatury a pramenů:** 136

**Počet internetových odkazů:** 4

**Vedoucí práce:** doc. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

**Rok dokončení práce:** 2020



**Posudek vedoucího diplomové práce  
na Pražské vysoké škole psychosociálních studií**

Jméno a příjmení studenta: Bc. Nina Soósová

Obor studia: psychologie

Název práce: Normativní studie Edinburské kognitivně-behaviorální zkoušky na české populaci

Vedoucí/oponent\* práce: doc. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

**Technické parametry práce:**

Počet stránek textu (bez příloh): 87 s.

Počet stránek příloh: 3 s.

Počet titulů v seznamu literatury: 143.

0**	1	2	3	4
-----	---	---	---	---

**Výběr tématu**

Závažnost tématu

	1			
--	---	--	--	--

Oborová příslušnost tématu

	1			
--	---	--	--	--

Originalita tématu a jeho zpracování

	1			
--	---	--	--	--

**Formální zpracování**

Jazykové vyjádření (respektování pravopisné normy, stylistické vyjadřování, zvládnutí odborné terminologie)

	1			
--	---	--	--	--

Práce s odbornou literaturou a prameny (citace, parafráze, odkazy, dodržení norem pro citace, cizojazyčná literatura)

	1			
--	---	--	--	--

Formální zpracování (jasnost tématu, rozčlenění textu, průvodní aparát, poznámky, přílohy, grafická úprava)

	1			
--	---	--	--	--

**Metody práce**

Vhodnost a úroveň použitých metod

	1			
--	---	--	--	--

Využití výzkumných empirických metod

	1			
--	---	--	--	--

Využití praktických zkušeností

	1			
--	---	--	--	--

**Obsahová kritéria a přínos práce**

Přístup autora k řešené problematice (samostatnost, iniciativa, spolupráce s vedoucím práce)

	1			
--	---	--	--	--

Naplnění cílů práce

		2		
--	--	---	--	--

Vyváženost teoretické a praktické části v daném tématu

	1			
--	---	--	--	--

Návaznost kapitol a subkapitol

	1			
--	---	--	--	--

\*\* 0 – nehodnoceno; 1 – výborně; 2 – velmi dobře; 3 – dobře; 4 – neprospěl/a



Dosažené výsledky, odborný vklad, použitelnost výsledků v praxi

	1			
--	---	--	--	--

Vhodnost prezentace závěrů práce (publikace, referáty, apod.)

	1			
--	---	--	--	--

Otázky a náměty k diskusi při obhajobě:

1. Vysvětlíte, proč je třeba sesbírat normativní data na test ECAS v české populaci, v čem je tak důležitý tento test?
2. Uveďte příklad z klinické praxe o negativním vlivu mimovolných pohybů či naopak hypokinese až akinese na grafomotorické úlohy v testech.

Celkové hodnocení práce (klady, nedostatky):

**Klady:**

- empirická studie s kvantitativním designem a inferenční statistikou;
- význam pro diferenciální diagnostiku kognitivní poruchy u amyotrofické laterální sklerózy;
- validační data na české populaci.

**Nedostatky:**

- nereprezentativní metoda výběru osob;
- velikost souboru (cílem autorky studie bylo sesbírat normativní data, ale velikost souboru je na úrovni menší validační studie).

Doporučení k obhajobě: doporučuji/nedoporučuji\*

Navrhovaná klasifikace: výborně

Datum, podpis: 07. 09. 2020, Ondřej Bezdíček



\* nehodící se, škrtněte

Pražská vysoká škola psychosociálních studií  
**Posudek oponenta diplomové práce**

Autor práce **Nina Soosová**  
 Název práce **Normativní studie kognitivně-behaviorální zkoušky ECAS na české populaci**  
 Obor studia psychologie  
 Oponent práce doc. Karel Hnilica

stupnice\*\*

1	2	3	4	5	0
---	---	---	---	---	---

**Práce s odbornou literaturou**

Využití relevantních odborných časopiseckých zdrojů (množství)  
 Využití relevantních recentních pramenů (z posledních 2-5 let)  
 Využití původních pramenů (nikoli sekundární literatury)

X					
X					
X					

**Teoretická část**

Jasně směřování k hypotézám výzkumu  
 Jsou definovány všechny konstrukty vyskytující se v hypotézách?  
 Je vymezení klíčových témat a pojmů založeno na studiu více nezávislých zdrojů?  
 Původnost zpracování odborné literatury, elaborace hypotéz  
 Rozsah textu nesouvisějícího bezprostředně s hypotézami výzkumu („vata“)  
 Odborný styl psaní, absence gramatických chyb, srozumitelnost, ...  
*Mohla by být teoretická část časopisecky publikována jako původní odborný text?*

X					
X					
X					
X					
X					
X					
X					

**Problém, cíle, otázky a hypotézy**

Jasnost a srozumitelnost cíle výzkumu  
 Výzkumné otázky (originalita, zajímavost, závažnost...)  
 Hypotézy (srozumitelnost, vnitřní konzistence, specifikace vztahů, ...)  
 Teoretická / praktická relevantnost hypotéz  
 Operacionalizace hypotéz (testovatelnost)

X					
	X				
X					
X					
X					

**Výzkumná strategie, design, soubor, techniky sběru dat**

Předvýzkum: předběžné ověření psychometrických vlastností nástrojů  
 Předvýzkum: předběžné ověření dostupnosti a vhodnosti souboru  
 Výběrový soubor (popis - tabulka, vhodnost, velikost)  
 Vhodnost použité výzkumné strategie pro test výzkumných hypotéz:  
 - kontrola alternativních hypotéz (falzifikovatelnost vs „pseudověda“)  
 - kontrola sociální žádoucnosti  
 - kontrola vlivu experimentátora / tazatele / pozorovatele  
 Popis použitých technik sběru dat (operacionalizace proměnných)  
 Uvedení psychometrických vlastností použitých technik: reliabilita  
 Jsou uvedeny potřebné údaje, aby bylo možno výzkum replikovat?

					X
					X
X					
X					
					X
					X
					X
X					
X					
X					

**Prezentace dat a jejich analýzy**

Jsou uvedeny základní deskriptivní údaje (M, SD, %, r, ...)?  
 Jsou tabulky a grafy správně vytvořeny a popsány?  
 Byly adekvátně testovány všechny hypotézy (správná volba testů)?  
 Jsou uvedeny velikosti účinku (r, d,  $\eta^2$ , ...) a pravděpodobnosti?  
 Je provedena korekce pro počet testů?  
 Jsou výsledky testů prezentovány správně, přehledně a srozumitelně?  
 Jsou výsledky statistických testů správně interpretovány?  
 Jsou v textu uvedeny pouze relevantní údaje, tabulky a grafy?  
 Byly testovány všechny apriorní hypotézy – a pouze ony?

X					
X					
X					
X					
	X				
X					
X					
X					
X					

**Diskuse výsledků šetření a celkové zhodnocení výzkumu**

Je provedena diskuse výsledků vzhledem k relevantní literatuře?  
 Jsou vyvozeny – je-li to relevantní – přiměřené závěry týkající se důsledků zjištění?  
*Mohla by být výzkumná část časopisecky publikována jako původní odborný text?*

X					
X					
X					

**Dodržování citačních a etických norem APA**

Citace pramenů v textu (odkazy)  
 Citace textu (správnost, počet citací a parafrází, ...)  
 Citace jednotlivých pramenů v seznamu literatury (bibliografické citace)  
 Vytvoření seznamu literatury (formát, abecední řazení, shoda s citacemi v textu, ...)

	X				
X					
	X				
X					

\*\* 1 – výborně/ANO; 2 – velmi dobře /SPÍŠE ANO; 3 – dobře/STŘEDNĚ; 4 – velmi špatně/SPÍŠE NE; 5 – nedostatečně/NE; 0 – nehodnoceno, nehodí se atp.



