

UNIVERZITA KARLOVA

Přírodovědecká fakulta

Katedra fyziologie živočichů

Studijní obor: Biologie



Bakalářská práce

Kognitivní testy v modelování psychiatrických onemocnění

Terezie Haváčová

Školitel: Mgr. Veronika Langová Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení

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

V Praze dne 30.4. 2024

.....

Terezie Haváčová

Poděkování

Chtěla bych poděkovat především svojí školitelce za pomoc a trpělivost při psaní mojí bakalářské práce, bez jejíž pomoci, ale také empatického a uvolněného přístupu by tato práce nikdy nevznikla. Dále chci poděkovat svému příteli Allainovi za psychickou podporu i občasné poskytnutí útočiště, jehož kulinářské umění se taktéž nedílnou součástí podílelo na dopsání této práce a rodině za občasné nevyžádané zvyšování hladiny kortisolu v mém krevním řečišti. Bez jejich přímé podpory bych však nemohla studovat 250km od domova, a tak cítím velký vděk, pokoru a patří jim velký dík. Snad se jim bude práce líbit a někdy si ji i přečtou.

V neposlední řadě chci poděkovat naší kočičce Rozárce, Micce, fence Mášence a dalším zvířátkům u nás doma, jež se na psaní bakalářské práce nijak nepodíleli, ale jsou roztomilí.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zaměřuje na využití kognitivních testů v modelování psychických onemocnění. Cílem je poskytnout přehled o různých kognitivních funkcích, které jsou testovány, a o duševních poruchách, které mohou tyto testy odhalit.

První část práce se věnuje definici kognitivních funkcí a psychických onemocnění. Druhá část práce představuje konkrétní kognitivní testy, jejich metodologie a aplikaci v praxi. Podrobně se zaměřuje na kritéria jako jsou specifická, senzitivita, validita, spolehlivost a etické aspekty kognitivního testování. Zvláštní pozornost je věnována využití zvířat v kognitivním testování, což přináší řadu specifických výzev a etických dilemat.

Závěr práce sumarizuje, jak mohou kognitivní testy přispět k lepšímu pochopení mechanismů psychických onemocnění a zdokonalení terapeutických přístupů. Diskutuje také o potenciálních zlepšeních v oblasti kognitivních testů, které by mohly vést k přesnější diagnostice a efektivnější léčbě. Tato práce poskytuje komplexní přehled o současném stavu kognitivního testování a jeho důležitosti v kontextu psychických poruch

Klíčová slova

Kognitivní testy, psychická onemocnění, kognitivní funkce, modelování onemocnění, etika ve výzkumu

Abstract

This bachelor's thesis focuses on the use of cognitive tests in modeling mental illnesses. The aim is to provide an overview of various cognitive functions that are tested, and the mental disorders that these tests can reveal.

The first part of the thesis deals with the definition of cognitive functions and mental disorders. The second part presents specific cognitive tests, their methodologies, and their application in practice. It focuses in detail on criteria such as specificity, sensitivity, validity, reliability, and ethical aspects of cognitive testing. Special attention is given to the use of animals in cognitive testing, which brings a number of specific challenges and ethical dilemmas.

The conclusion of the thesis summarizes how cognitive tests can contribute to a better understanding of the mechanisms of mental illnesses and the improvement of therapeutic approaches. It also discusses potential improvements in the field of cognitive tests that could lead to more accurate diagnostics and more effective treatment. This work provides a comprehensive overview of the current state of cognitive testing and its importance in the context of mental disorders.

Keywords: Cognitive tests, mental illnesses, cognitive functions, disease modeling, research ethics

Obsah

Úvod	8
1. Kognitivní funkce.....	9
1.1 Definice kognitivních funkcí.....	9
1.2 Definice a klasifikace duševních poruch.....	10
1.3. Zhoršení kognitivních funkcí u dalších kategorií psychických onemocnění	11
2. Kognitivní testování	13
2.1 Definice a podstata kognitivních testů	13
2.2 Základní kritéria v kognitivních testech.....	14
2.2.1 Specifita x senzitivita	14
2.2.2 Validita.....	15
2.2.3 Spolehlivost.....	16
2.2.4 Reprodukce a standardizace	17
2.2.5 Etika a pohoda zvířat.....	17
2.2.6 Interpretace dat.....	18
2.3 Metody kognitivního testování u lidí	19
<u>2.3.1</u> Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	19
<u>2.3.2</u> California Verbal Learning Test (CVLT).....	20
<u>2.3.3</u> Stroopův test.....	21
<u>2.3.4</u> Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)	22
2.4 Metody kognitivního testování u zvířat	23
<u>2.4.1.</u> Morris Water Maze (MWM)	23
<u>2.4.2</u> Novel Object Recognition (NOR).....	25
<u>2.4.3</u> Radial Arm Maze (RAM).....	27
2.5 Použití zvířat pro kognitivní testování	29
2.6 Problémy při použití kognitivních testů	30
2.7 Možnosti zlepšení kognitivních testů.....	31
Závěr.....	32
Citace.....	35

Úvod

Povědomí obyvatel o psychických onemocněních, která dříve nebyla podrobena detailnímu výzkumu, ale zároveň se vyznačovala zjevnou stigmatizací, se postupem času zvyšuje. Spolu s tím roste i počet jedinců s prevalencí kognitivní dysfunkce, která je způsobena celou řadou faktorů, jako třeba stárnutí populace, zvýšený výskyt neurodegenerativních onemocnění a také sociálně ekonomické a environmentální stresory. Tyto problémy vyvolávají zájem odborníků o charakterizaci kognitivních deficitů, přesnější diagnózu a zkoumání kognitivních domén.

Jedním z nástrojů, který se aktivně používá v této oblasti, jsou právě kognitivní testy. Jejich prostřednictvím dochází k lepšímu porozumění kognitivních funkcí a monitorování vývojových poruch, a to jak u lidí, tak i u zvířat. Navíc velký počet kognitivních testů poskytuje možnost zkoumání jednotlivých kognitivních funkcí postižených nemocemi jako třeba paměť, koncentrace pozornosti, učení či exekutivní funkce. Modelování psychických onemocnění je však poměrně náročnou záležitostí, protože musí brát v úvahu výhody a omezení kognitivních testů. Významnou překážku zde představuje i to, že při kognitivním testování na pokusných zvířatech musí výzkumníci zohledňovat zásadní rozdíly v kognitivních funkcích mezi zvířaty a lidmi.

Hlavním cílem této bakalářské práce je shromáždit poznatky v oblasti kognitivních testů, které se používají pro modelování psychických onemocnění. Prvním dílčím cílem práce je zhodnotit přínosy jednotlivých testů z hlediska modelování duševních poruch a jejich nevýhody při praktické aplikaci. Druhým dílčím cílem je odhalit mezery ve znalostech o kognitivních testech pro identifikaci psychických poruch. Díky těmto poznatkům je pak možné navrhnout, v čem by se kognitivní testy do budoucna daly vylepšit.

Práce je rozdělena na dvě klíčové kapitoly. První kapitola se zaměřuje na definici kognitivních funkcí, a vyjmenování a klasifikaci duševních poruch. Druhá kapitola je věnována kognitivnímu testování. Po uvedení podstaty kognitivních testů jsou představena kritéria, která jsou pro tyto testy podstatná. Jimi jsou specifická a senzitivita, validita, spolehlivost, reprodukce a standardizace, etika a pohoda zvířat a také interpretace dat.

Dále jsou v práci představeny metody kognitivního testování u lidí a zvířat. Na jejich základě a s ohledem na analýzu sekundárních dat se vyhodnocuje použití zvířat pro kognitivní testování. Na konci jsou také zmíněny hlavní problémy v této oblasti a jsou navrženy možnosti zlepšení kognitivních testů.

1. Kognitivní funkce

V první kapitole práce jsou definovány kognitivní funkce a duševní onemocnění, přičemž je pozornost zaměřena především na kategorie duševních poruch, pro které je modelování v rámci kognitivních testů nejvíce relevantní.

1.1 Definice kognitivních funkcí

Kognitivní, jinak řečeno poznávací funkce, jsou v kontextu lidské psychiky brány jako systém, jež prostřednictvím centrální nervové soustavy, zpracovává informace. Zodpovídají za kompletní průběh, od samotného začátku základních percepčních procesů, nebo také vstupu, až po závěr celého procesu prostřednictvím specifického jednání, což definuje výsledky kognitivní činnosti (Eysenck et al., 2015)*. Prostřednictvím kognitivních funkcí se informace přenáší do potřebných míst v mozku, přičemž jednotlivé funkce na sebe navazují, vzájemně se doplňují, propojují se a prolínají se. Tyto funkce navíc mají individuální charakter, což znamená, že se vytváří od narození do dospělosti a jejich vývoj je ovlivněn jak genetickými vlivy, tak i zevními faktory. (Zvěřová, 2022)*

Složitost tohoto procesu je jedním z faktorů, které vysvětlují, proč existuje různorodost v jejich výčtu a kategorizaci. Mezi klíčové kognitivní funkce patří paměť, pozornost, učení, vnímání, jazykové schopnosti, myšlenkové procesy, vizuoprostorové dovednosti a exekutivní funkce (Jung et al., 2018). Obecně tak kognitivní funkce představují činnosti, které jsou nezbytné pro to, aby nejen člověk, ale i zvířata, byla schopna porozumět událostem ve svém prostředí, shromáždit a vybrat relevantní informace, posoudit danou situaci a učinit vhodná rozhodnutí (Beran et al., 2020)*.

Pro účely této práce je vhodné soustředit se na specifické procesy zmíněné výše z neuropsychologické perspektivy. Z pohledu, který se zaměřuje na výkon kognitivních funkcí s cílem identifikovat deficit a/nebo vytvořit představu o jejich normálním stavu (Eysenck et al., 2015)*.

1.2 Definice a klasifikace duševních poruch

V moderní medicíně existuje několik přístupů k definování duševních poruch, které jsou založeny na biomedicínských, psychologických a biopsychosociálních modelech. Zvláštní pozornost se zpravidla věnuje posledním, protože zkoumají predisponující, spouštěcí a udržovací faktory, které mají vliv na konstituci, průběh nemoci a na to, zda dojde k uzdravení osoby nebo nemoc přejde do fáze chronické (Dušek et al., 2015)*.

Podle Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-5), který vydala Americká psychiatrická asociace (APA), je duševní porucha definována jako syndrom charakterizovaný klinicky významným narušením v myšlení, emočním reagování nebo chování jedince. DSM-5 však zdůrazňuje, že hranice mezi normálním a patologickým je často nejasná, což je závislé na kontextu a významných kulturních a sociálních faktorech, které ovlivňují diagnostiku duševních poruch. Definice duševní poruchy tedy není absolutní a musí být posuzována s ohledem na specifický kontext jedince (American Psychiatric Association, 2013)*.

Pro diagnostikování duševní poruchy je zapotřebí znát normu psychického zdraví a různá diagnostická kritéria (Dušek et al., 2015)*. Autor tak navrhuje hodnotit duševní zdraví a duševní poruchu v kontinuí jednotě, protože je porucha včleněna do dynamiky rozvoje osobnosti a touto poruchou pokračuje vývoj osobnosti až do období duševního zdraví. Zároveň s tím je však možné vnímat duševní zdraví a duševní poruchu jako dva protipóly. V tomto případě porucha se nevčleňuje do dynamiky vývoje osobnosti a těžiště leží na rozhraní mezi premorbidním syndromem a incipientní fází poruchy. Vývoj chorobného procesu se tak začíná prosazovat spolu s kvalitativní změnou ve vývoji osobnosti.

Duševní poruchy zahrnují široké spektrum psychických problémů, které mohou být dočasné nebo chronické a mohou ovlivňovat různé aspekty lidského chování a prožívání. Mezi kategorie nejvíce postihující kognitivní schopnosti jedince patří především:

Schizofrenické spektrum a další psychotické poruchy

Schizofrenie a další poruchy z tohoto spektra často zahrnují značné kognitivní poruchy, včetně problémů s koncentrací, pamětí, exekutivními funkcemi, rychlostí zpracování informací, verbálním a vizuálním učením a sociální kognicí. (Reichenberg et al., 2010)

Neurovývojové poruchy

Autistické spektrum poruchy (ASD) a porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) zahrnují kognitivní deficity jako integrální část onemocnění. U ASD se mohou objevit problémy s komunikací, sociální interakcí a někdy i s intelektuálním zpomalením. ADHD je charakterizováno problémy s pozorností, exekutivními funkcemi a plánováním (Mendonca et al., 2021, Brunson et al., 2015).

Neurokognitivní poruchy

Tato kategorie zahrnuje demence, jako je Alzheimerova choroba a další poruchy, ovlivňující každodenní život postiženého, jeho soběstačnost, chování a zahrnují progresivní ztrátu kognitivních schopností. Tyto poruchy mají hluboký dopad na paměť, řeč, schopnost učení nových informací, pozornost, fatické funkce, exekutivní funkce, psychomotorické tempo, vizuospeciální schopnosti a sociální kognici a výrazným způsobem tak snižují schopnost vykonávat běžné denní činnosti (Sun et al., 2019).

Poruchy nálad

I když ne tak výrazně jako výše zmíněné kategorie, i poruchy nálad, jako je hlavně depresivní porucha (MDD) a bipolární porucha (BPD), mohou být spojeny s kognitivními deficity. Jejich zhoršení je však obecně méně závažné a do značné míry souvisí se závažností onemocnění. Deprese může zahrnovat problémy s koncentrací, pamětí a rozhodováním (Porter et al., 2003; Maalouf et al., 2011). U bipolární poruchy se mohou objevit kognitivní problémy během manických i depresivních epizod (Sánchez-Morla et al., 2009).

Trauma a stresorové související poruchy

Posttraumatická stresová porucha (PTSD), akutní stresová porucha nebo generalizovaná úzkostná porucha (GDA) mohou mít také vliv na kognitivní funkce, zvláště na oblasti paměti a pozornosti (Yang Y et al., 2015).

1.3 Zhoršení kognitivních funkcí u dalších kategorií psychických onemocnění

Kognitivní deficity nepochybně můžeme najít i u dalších kategorií psychických poruch manuálu DSM-5, jako jsou například poruchy spánku (Li et al., 2016) či poruchy příjmu potravy (Mobbs et al., 2011). Nicméně způsob, jakým jsou spojeny s primárními symptomy a charakteristikami každé poruchy, je odlišný. V případě depresivních a schizofrenních poruch jsou kognitivní deficity často přímým důsledkem neurobiologických změn spojených s těmito poruchami. U poruch spánku a příjmu potravy jsou kognitivní problémy častěji sekundární, způsobené fyzickým stavem, jako je nedostatek spánku nebo špatná výživa.

Pro lepší přehlednost jsou v následující tabulce shrnuty informace o tom, jak duševní poruchy ovlivňují jednotlivé kognitivní funkce (viz Tabulka 1).

Tabulka 1. Přehled vlivu duševních onemocnění na kognitivní funkce

Skupina onemocnění	Konkrétní onemocnění	Postižené kognitivní funkce	Příznaky u jedince
Psychotické poruchy	Schizofrenie	Paměť, myšlení, koncentrace pozornosti, exekutivní funkce, vnímání, orientace	Halucinace, paranoia, problémy s koncentrací, poruchy paměti, neschopnost adekvátně vnímat realitu, desorientace
Neurovývojové poruchy	Poruchy autistického spektra (ASD) Porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)	Koncentrace pozornosti, exekutivní funkce, sociální interakce (u ASD)	Problémy s pozorností, impulzivita, problémy s plánováním a organizací, problémy ve vnímání sociálních signálů (u ASD)
Neurokognitivní poruchy	Alzheimerova choroba a další demence	Paměť, exekutivní funkce, vnímání, orientace, myšlení	Ztráta paměti, zmatení, neschopnost učit se nové informace, problémy s orientací, zpomalené myšlení
Poruchy nálad	Depresivní porucha (MDD) Bipolární porucha (BPD)	Paměť, myšlení, koncentrace pozornosti	Problémy s pamětí a koncentrací, rozhodovací potíže, neschopnost udržet pozornost, emoční labilita (u BPD)
Trauma a stresorové související poruchy	Posttraumatická stresová porucha (PTSD)	Paměť, koncentrace pozornosti	Flashbacky, hyper-vigilance, potíže s koncentrací, problémy s pamětí spojené s traumatem

Zdroj: vlastní zpracování

2. Kognitivní testování

Druhá kapitola práce je věnována kognitivnímu testování, samotné podstatě kognitivních testů, základním kritériím, která se v nich používají, a jednotlivým metodám testování u lidí a zvířat. Na konci práce je popsána problematika použití zvířat při kognitivním testování, problémy při použití kognitivních testů a možnosti jejich zlepšení.

2.1 Definice a podstata kognitivních testů

Kognitivní testy jsou zásadním nástrojem v psychologii a neurologii, který umožňuje hlouběji porozumět fungování mozku jak u lidí, tak u zvířat. Tyto testy umožňují hodnocení širokého spektra kognitivních schopností. U lidí mají aplikaci v diagnostice a monitorování vývojových vad, například ADHD či autismus (Mendonca et al., 2021), neurologických poruch (Allone et al., 2018, Phannarus et al., 2020) a psychických poruch (Belgaied et al., 2014). Mimo to je také můžeme využít ve vzdělávacím sektoru k hodnocení potřeb studentů (Deek et al., 1999) nebo v pracovním prostředí pro posouzení kognitivních schopností uchazečů a zaměstnanců (Oakes et al., 2001).

V kontextu psychických nemocí hrají kognitivní testy klíčovou roli v diagnostice, monitorování a léčbě těchto poruch (Folstein et al., 1975). U lidí se kognitivní testy často využívají k identifikaci a sledování průběhu psychických onemocnění, jako jsou schizofrenie, deprese a bipolární porucha (Belgaied et al., 2014). Tyto testy mohou odhalit specifické kognitivní deficity spojené s danou nemocí, což lékařům pomáhá v přesnější diagnostice a výběru efektivní terapie. (Locascio et al., 1995)

V oblasti výzkumu zvířat poskytuje kognitivní testování cenné srovnání s lidskou kognicí, které přispívá k lepšímu pochopení mechanismů stojících za psychickými nemocemi (Navarro et al., 2023)*. Studium kognitivních funkcí a jejich poruch u zvířat, například u modelových organismů jako jsou myši a potkani, nabízí náhled na genetické, biologické a environmentální faktory ovlivňující psychické zdraví (Van der Staay et al., 2009)*. Tento výzkum je nezbytný pro vývoj nových léčebných přístupů a léků na psychické poruchy (Locascio et al., 1995).

2.2 Základní kritéria v kognitivních testech

Při studiu kognice se využívají jak lidské, tak zvířecí modely. Zatímco lidské testy často zahrnují složité úlohy a pokročilé neuroobrazové techniky, testy na zvířatech se zaměřují na základní kognitivní procesy a jsou klíčové pro pochopení mechanismů psychických onemocnění a vývoj nových léčebných metod (Navarro et al., 2023)*.

Kognitivní testy musí splňovat několik základních kritérií. Aby byly výsledky pokusů validní a dobře interpretovatelné na člověka, zde je několik nejdůležitějších.

2.2.1 Specifita x senzitivita

Test musí být dostatečně citlivý, aby rozpoznal i malé změny v kognitivním chování nebo výkonu. To je zásadní v situacích, kde je třeba hodnotit účinky léčivých přípravků nebo progresi neurodegenerativních onemocnění, které mohou způsobovat postupné a často subtilní změny.

Specifita testu je schopnost správně identifikovat jedince, kteří nemají danou nemoc nebo stav (Ashendorf et al., 2013). Měří, jak dobře test detekuje nepřítomnost choroby či kognitivní dysfunkce u těch, kteří ji nemají. Specifita je vypočítána jako poměr počtu správně identifikovaných negativních výsledků (správně negativní) ku celkovému počtu osob, které dysfunkci nevykazují (součet správně negativních a falešně pozitivních výsledků) (Glaros et al., 1988). Vzorec pro výpočet specifity je následující:

$$\text{Specifita} = (\text{Správně negativní (D)}) / (\text{Správně negativní (D)} + \text{Falešně pozitivní (B)})$$

Vysoká specifita znamená, že test má nízkou pravděpodobnost falešně pozitivních výsledků, což je důležité v situacích, kde by falešně pozitivní diagnóza mohla vést k zbytečným nebo škodlivým léčebným intervencím.

Senzitivita (citlivost) testu je schopnost správně identifikovat jedince, kteří mají danou nemoc nebo stav (Dowling et al., 2016). Jinými slovy, měří, jak dobře test detekuje přítomnost choroby či kognitivního deficitu u těch, kteří jej opravdu mají. Vypočítává se jako poměr počtu správně identifikovaných pozitivních výsledků (správně pozitivní) ku celkovému počtu osob, které deficit mají (součet správně pozitivních a falešně negativních výsledků) (Glaros et al., 1988). Vzorec pro výpočet senzitivity je:

$$\text{Senzitivita} = (\text{Správně pozitivní (A)}) / (\text{Správně pozitivní (A)} + \text{Falešně negativní (C)})$$

Výhodou vysoce senzitivních testů je, že jsou schopné identifikovat nemoci nebo poruchy v rané fázi, což může být klíčové pro úspěšnou léčbu nebo management onemocnění. A zároveň efektivní senzitivní test snižuje pravděpodobnost, že test selže při identifikaci jedinců s mírnými nebo ranými projevy kognitivní dysfunkce. To je obzvláště důležité ve výzkumech, kde přesné rozpoznání stavu může ovlivnit výsledky studie. Na druhou stranu senzitivita neumožňuje odhalit jedince, kteří byli pozitivně testováni, ale nemoc, případně kognitivní deficit nemají (Larner et al., 2020). Falešně pozitivní výsledky jsou odhalovány prostřednictvím měření specifity.

Senzitivita a specificita jsou nepřímo úměrné: se zvyšující se citlivostí má specificita tendenci klesat a naopak (Larner et al., 2020). Ideální diagnostický test by měl mít vysokou senzitivitu i specificitu, což by znamenalo, že je schopen správně identifikovat téměř všechny pacienty s i bez onemocnění. V praxi však často dochází ke kompromisům mezi těmito dvěma měřítky, zvláště v případech, kdy je jeden z aspektů důležitější než druhý v závislosti na závažnosti a důsledcích možné chybné diagnózy (Drake et al., 2005).

2.2.2 Validita

Validita v kontextu kognitivního testování na zvířatech a lidech je faktorem, který určuje, zda testy skutečně měří to, co mají měřit, ať už jde o specifické kognitivní schopnosti, jako je paměť, řešení problémů, vnímání nebo jiné mentální funkce. Existují různé typy validity, které odrážejí různé aspekty toho, jak dobře nástroj funguje (Van der Staay et al., 2009)*. Ve své práci se zaměřím na validitu vytyčenou podle Willnerových kritérií z roku 1984*, která zahrnují prediktivní validitu, konstrukční validitu a zjevnou validitu, jež se běžně využívají k evaluaci animálních modelů i v současnosti.

Prediktivní validita je pojem z oblasti výzkumu a testování, který se týká schopnosti testovacích modelů předpovídat výsledky v reálném světě nebo klinickém prostředí. Tento typ validity umožňuje, aby výkony zjištěné v testech byly extrapolovány a aplikovány na jiné druhy, testovací situace a klinické prostředí (Williams et al., 1996).

Hlavním využitím prediktivní validity je screening léčiv s potenciální terapeutickou účinností. To znamená, že se testy využívají k odhadu, jak efektivně by mohla léčiva fungovat v léčbě určitých onemocnění, ačkoliv samotné modely nemusí přesně odpovídat klinickým podmínkám, jak jsou rozpoznány u lidí. Například, využití antagonistů dopaminu k prevenci zvracení vyvolaného apomorfinem u psů může sloužit jako indikátor antipsychotického potenciálu, i když takové chování nemusí přímo odpovídat klinickým příznakům u lidí (Depoortere et al., 2008; Scherkl et al., 1990).

Tato metoda však může být problematická kvůli specifickým fyziologickým rozdílům mezi druhy, což může vést k situaci, kdy terapie účinné v animálním modelu nejsou účinné u lidí, nebo naopak model nedokáže detekovat terapeutickou odpověď, která by byla pro dané onemocnění přínosná. Tento rozpor zdůrazňuje význam pečlivého výběru a designu modelů při použití prediktivní validity ve výzkumu.

Konstruktivní validita hodnotí, jak dobře se mechanismy, které řídí chování v modelu, podobají těm, které řídí chování v reálných podmínkách, jež model simuluje. Jednoduše řečeno, konstruktivní validita ověřuje, zda model správně reprezentuje chování, symptomy nebo syndromy, které se snaží napodobit, a to na základě teoretických předpokladů a experimentálních důkazů (Sarter M, Bruno et al., 2002)*. Tento typ validity také zahrnuje definici konstruktů, což jsou teoreticky významné vztahy, které posilují teoretické zdůvodnění (Delis et al., 2003). Konstruktivní validita tedy posuzuje, jak dobře se manipulace s nezávislými proměnnými a měření závislých proměnných shodují s teoretickými hypotézami, které testujeme. Sarter a Bruno zdůrazňují, že konstruktivní validita je klíčovým kritériem pro zvířecí modely,

protože zajišťuje, že teorie, na které je model založen, je správná, a poskytuje základ pro vyhodnocení a interpretaci výsledků získaných z modelu. (Sarter M, Bruno et al., 2002)*.

Aspekty konstruktivní validity (Raykov et al., 2011):

1. Konvergentní validita. Tento aspekt konstruktivní validity testuje, zda se měření daného konstrukturu shoduje s měřeními z jiných nástrojů, které mají měřit stejný konstrukt. Pokud různé testy, které mají měřit stejný koncept, vykazují vysokou míru korelace, podporuje to konstruktivní validitu daného nástroje.
2. Diskriminační (rozdílová) validita. Tento aspekt ověřuje, zda se měření daného konstrukturu liší od měření konstruktů, které by teoreticky neměly být související. Test s dobrými diskriminačními schopnostmi by měl vykazovat nízkou korelaci s nesouvisejícími konstrukty.

Zjevná validita je subjektivní posouzení toho, zda měřicí nástroj nebo model vypadá na to, že správně měří nebo simuluje zamýšlený jev („face value“), avšak bez hluboké analýzy nebo ověření. Je to výchozí bod při vývoji zvířecích modelů, který poskytuje intuitivní potvrzení, že model je směrově správný (Willner et al., 1984)*. Nicméně, pouze zjevná validita nemusí být dostatečná pro komplexní ověření modelu, protože může vést k přehlédnutí důležitých vědeckých aspektů a modelů z nižších fylogenetických skupin. A měla by tak být podpořena dalšími typy validity, jako jsou konstrukční a prediktivní validita (Van der Staay et al., 2009)*.

2.2.3 Spolehlivost

Spolehlivost v kognitivních testech označuje úroveň konzistence výsledků, které test poskytuje při opakovaném použití v podobných podmínkách. Jinými slovy, spolehlivost je ukazatelem toho, jak přesně měří test vybranou vlastnost či dovednost, a to bez ohledu na případný výskyt náhodných chyb. Obvykle se spolehlivost dále klasifikuje na následující typy (Erfan et al., 2020):

- Test-retest hodnocení spolehlivosti. Tento typ spolehlivosti se využívá pro ověření toho, jak stabilně test měří stejnou vlastnost během jeho použití v různých časových obdobích. V případě, že se dosáhne stejného výsledku při dvou aplikacích testu, pak bude považován za spolehlivý (Afshar et al., 2021).
- Spolehlivost paralelních forem. Daný typ spolehlivosti je možné uplatňovat v situacích, kdy je třeba zmenšit efekt paměti při opakovaném testování, protože s jeho pomocí se hodnotí, jak dobře různé verze testu, které mají měřit stejnou vlastnost, poskytují shodné výsledky (MacPherson et al., 2014).
- Stanovení vnitřní konzistence. Toto kritérium posuzuje, zda poskytují jednotlivé složky nástroje, které se použijí ve stejném čase, podobné výsledky. Nejčastěji se k tomu aplikuje Cronbachův koeficient alfa (Kam Hung Ma et al., 2006).
- Inter-rater spolehlivost. Tímto termínem se označuje spolehlivost nezávislých hodnocení, která se provádí různými vyšetřujícími. Ve své podstatě znamená míru, do jaké vyšetřující nezávisle

hodnotí stejnou věc či vlastnost shodně. Tato reliabilita z určité míry závisí na kvalitě vzdělání, ale také na jiných faktorech, jako například rozdíly ve stavu pacientů mezi jednotlivými hodnoceními, případně nejasně definované položky během screeningu apod. (Lobbestael et al., 2011)

Pozoruhodné také je, že je spolehlivost důležitou, ale nikoli však dostatečnou podmínkou pro platnost testu. Test může být spolehlivým, avšak nemusí nutně měřit to, co má měřit (tedy být validním) (Erfan et al., 2020).

2.2.4 Reprodukce a standardizace

V kognitivním testování odkazuje reprodukce na schopnost testu poskytovat konzistentní a přesné výsledky při opakovaném použití ve stejných, případně ve velmi podobných podmínkách. Vzhledem k tomu, že se reprodukce překrývá s pojmem test-retest v hodnocení spolehlivosti, tak bývá s tímto kritériem někdy zaměňována (Afshar et al., 2021). Co se týká standardizace, označuje proces vývoje a implementace testu tak, aby se mohl používat v různých situacích s různými lidmi nebo zvířaty a aby stále poskytoval konzistentní výsledky, které se mezi sebou dají porovnat. Pro dosažení standardizace je třeba věnovat pozornost následujícím aspektům.

V první řadě je potřeba zajistit standardizované procedury, tj. unifikaci všech aspektů testování, které zahrnují instrukce, časování, prostředí, podmínky testování apod. Díky tomu bude možné minimalizovat vnější vlivy na výsledky testu. Dále je třeba dbát na využití standardizovaných ukazatelů, aby byly ukazatele získané jednou osobou srovnatelné s ukazateli jiné osoby. Nakonec je také nutné, aby byl test kalibrován na základě výsledků široké populace prostřednictvím normativních vzorků. Ukazatele testu tak budou interpretovány v kontextu relevantní demografické skupiny (Svoboda et al., 2010)*.

2.2.5 Etika a pohoda zvířat

V souvislosti s tím, že se mnohé kognitivní testy aplikují na zvířatech, do popředí vyvstává otázka o tom, jak zajistit podmínky, ve kterých nebudou zvířata nadbytečně trápena nebo vystavována stresu. Proto se ve většině případů dodržuje zásada humánního zacházení při pokusy se zvířaty, což znamená, že během testování by se měl stres a bolest zvířat snížit na co nejmenší možnou úroveň. Zákroky realizované na zvířatech také musí být co nejméně invazivní a pokud je to možné, tak by se měly využívat alternativy zvířat (Goñi-Balentiaga et al., 2021).

Základem etického zacházení je také nutnost zabezpečit zvířata přístupem k adekvátnímu krmivu, vodě a útočišti. Prostředí, ve kterém se zvířata během testování nachází, také musí podporovat jejich přirozené chování a minimalizovat stres (Goñi-Balentiaga et al., 2021). V případě výzkumných projektů je potřeba zabezpečit schválení etickou komisí z hlediska používaných vědeckých metod a péče o zvířata.

Kromě toho jsou etické zásady výzkumné práce s pokusnými zvířaty často založeny na 3R principech, což jsou zmírňování (refinement), snižování (reduction) a nahrazování (replacement). Princip

zmiřování označuje, že musí být všechny procedury související s pokusy na zvířatech upraveny tak, aby se jejich bolest, stres a utrpení minimalizovaly. Princip snižování znamená, že se počet zvířat používaných ve výzkumu musí snížit na minimum za podmínky zachování statistické významnosti pokusu. Dále by se také mělo usilovat o využití společných negativních kontrolních skupin s cílem provést více pokusů a také o získání co největších informací z jednoho pokusného zvířete. Princip nahrazování pak znamená, že by pokusy na zvířatech měly nahrazovat alternativními metodami, které umožňují dosáhnout stejného, případně lepšího výsledku (Szu.cz, 2024) *.

2.2.6 Interpretace dat

Interpretace dat určuje, jakým způsobem jsou data z testů vyhodnocována a jak jsou dále výsledky prezentovány a vysvětlovány. Interpretace tak přispívá správnému porozumění a použití informací získaných z testů, protože zajišťuje, že jsou platné, užitečné a eticky prezentované v kontextu testované osoby nebo skupiny osob. Pro kvalitně provedenou interpretaci je zapotřebí předem stanovit a dobře rozumět používaným metrikám, ukazatelům a psychometrickým vlastnostem testu. Výsledky testu také musí brát v úvahu lokální kontext. To znamená, že při vyhodnocení výsledků je třeba zohledňovat věkové, vzdělávací, kulturní a jazykové rozdíly, stejně jako možné zdravotní, případně emocionální stavy testovaných osob. Pozornost musí být také věnována možným zkreslením v procesu testování. V určitých situacích je interpretace dat doplněna o vysvětlující prvky či doporučení (Ivnik et al., 2000).

2.3 Metody kognitivního testování u lidí

Pro kognitivní testování lidí se obvykle využívá velký počet metod. Tato práce zohledňuje pouze vybrané z nich, které se aplikují primárně pro diagnostikování dříve zmíněných duševních poruch, a to WCST, CVLT, Stroopův test a CANTAB.

2.3.1 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

WCST je neuropsychologický test, který byl vyvinut E. A. Bergovou a D. A. Grantem v roce 1948 a který umožňuje posoudit schopnost přepínat pozornost při změně kategorie, tj. schopnost vykazovat flexibilitu v závislosti na měnících se současných podmínkách. Tento test hodnotí vývoj kognitivních funkcí potřebných k programování a řízení činnosti, a konkrétně (Tercero et al., 2021):

- schopnost rozlišovat abstraktní kategorie (forming abstract concepts),
- schopnost přepínat pozornost při změně kategorie (shifting set),
- schopnost soustředit se na vyhrazenou kategorii (maintaining set),
- schopnost používat zpětnou vazbu (feedback utilization).

Pro provedení testu se využívá 128 karet, na kterých je zobrazeno množství různých geometrických tvarů různých barev, přičemž barva a geometrické tvary jsou na jedné kartě stejné. Doba testování obvykle činí 20-30 minut a testování lze provést s účastí osob ve věku 6 až 89 let. Často se v praxi využívá i zkrácená verze WCST s 64 kartami (Tercero et al., 2021).

V průběhu testování je potřeba utřídít karty z jedné sady (například, jeden červený trojúhelník, dvě žluté hvězdy apod.) podle pravidla známého pouze vyšetřující osobě. Testovaná osoba pak musí pochopit princip třídění na základě zpětné vazby získané od vyšetřujícího (obvykle je poskytována ve formátu „správně“/„nesprávně“). Po 10 správných odpovědích po sobě se princip třídění mění, ale testovaná osoba je o tom informována pouze poukazem na nesprávnou odpověď bez jakýchkoli dodatků a komentářů. Test se ukončuje při utřídění karet do šesti kategorií, případně po procházení všemi kartami. Při hodnocení se pak počítá počet perseverativních a neperseverativních chyb, celkový počet chyb a počet kategorií, do kterých testování třídili karty (Tercero et al., 2021).

V klinických testech se již dlouhodobě prokazuje, že využívání WCST úspěšně slouží pro odhalení poruch schizofrenického spektra. Obtížnost změny kognitivních postojů odrážející se v četnosti perseverativních reakcí svědčí ve prospěch WCST jako markeru schizofrenie (Franke et al., 1992, Ragland et al., 2006). Dále bylo prokázáno, že jak pozitivní, tak negativní příznaky schizofrenie jsou spojeny s odlišnými deficity ve výkonu v testu WCST (Singh et al. 2017).

Mimo schizofrenii se WCST může využívat i pro odhalení těžké deprese s psychotickými příznaky, avšak by neměl sloužit primární zdroj pro diferenciaci těchto diagnóz (Rady et al. 2012).

2.3.2 California Verbal Learning Test (CVLT)

CVLT je další neuropsychologický test určený k měření verbální paměti a učení, který byl vyvinut v roce 1987 a od té doby prošel několika revizemi. Primárním cílem CVLT je poskytnout důkladné hodnocení procesů učení, zapamatování a zpětného vybavování slov u dospělých a dětí. Nyní se tento test používá pro diagnostiku a výzkumné účely v různých oblastech, jako neuropsychologie, psychiatrie, neurologie apod. Obvykle se hovoří o následujících verzích tohoto testu (Delis et al., 1991):

- CVLT-2 (druhá verze), která se používá pro dospělé ve věku od 16 do 89 let;
- CVLT-C (verze pro děti), která se aplikuje na děti ve věku od 5 do 16 let.

Podstatou CVLT je zkoumání toho, jak jednotlivci ukládají do paměti, organizují, uchovávají a vybavují slovní materiál. Test zjišťuje jak kvantitativní, tak kvalitativní aspekty verbální paměti a pomáhá identifikovat určité vzory paměťových potíží, které mohou být spojeny s různými neurologickými a psychiatrickými stavy (Woods et al., 2006).

Postup provedení CVLT je zpravidla následující. Nejprve je vyšetřované osobě prezentován organizovaný seznam slov, která si má zapamatovat. Pak se seznam slov několikrát opakuje, aby se zjistilo, jak se vyvíjí schopnost učení a paměťové schopnosti osoby při opakovaném setkání se seznamem. Po určité době (cca 20 minut) musí vyšetřený znovu vybavit slova z původního seznamu, což testuje jeho dlouhodobou paměť. Následně se vyšetřenému ukazuje další seznam slov, který obsahuje původní slova promíchaná s novými slovy. Osoba teď má za úkol identifikovat, která slova patřila do původního seznamu. Posléze se provádí analýza chyb, dochází k vyhodnocení počtu chyb a odhalení případných potíží s pamětí (Delis et al., 1991).

Co se týká aplikace, může být CVLT použit k odhalení primárních příznaků Alzheimerovy choroby, avšak není moc užitečný při sledování závažnosti této kognitivní poruchy v průběhu času (Fox et al., 1998). Ojile et al. (2005) také ve vlastním výzkumu prokázali, že se CVLT, CVLT-C a CVLT-2 mohou používat pro predikci úzkosti a deprese (Ojile et al., 2005, Horan et al., 1997).

2.3.3 Stroopův test

Stroopův test je klasický psychologický test, který byl vyvinut Johnem Ridleyem Stroopem v roce 1935 a nyní se široce využívá v klinické praxi. Test zkoumá schopnost jedince potlačit automatické čtení slova ve prospěch jmenování barvy, ve které je slovo napsáno. Stroopův test je proto užitečný pro měření selektivní pozornosti, kognitivní flexibility a zpracování informací (Stroop et al., 1935).

Stroopův test obvykle probíhá v několika částech. Nejprve jsou účastníkovi předloženy názvy čtyř barev (zelená, červená, modrá a žlutá), které jsou však vytištěny jinou barvou než označují (například, slovo modrý je vytištěno žlutou barvou). Pokusná osoba má říkat barvy bez ohledu na jejich pojmenování, a pak říkat napsanou barvu bez ohledu na její barevné provedení. Díky tomu lze vyhodnotit, jaké jsou základní čtecí schopnosti osoby, zda je schopna rozpoznat barvy bez rušivého vlivu slov a zda je čtení jedince automatizováno či ne. To se pak využívá pro ocenění exekutivních funkcí, koncentrace pozornosti, kognitivní flexibility a možnosti práce s informacemi pod tlakem (Rognoni et al., 2013).

Klasický tištěný formát Stroopova testu je užitečný pro odhalení schizofrenické poruchy, protože v tomto případě vykazují pacienti se schizofrenií zvýšenou interferenci, což je v souladu s roztržitostí, kterou se charakterizují v každodenním životě (Barch et al., 1999, Tyburski et al., 2023). Navíc, jak uvádí Knight et al. (2023), je Stroopův test kromě schizofrenie také aplikovatelný pro odhalení příznaků posttraumatické stresové poruchy a ADHD. Dále depresivní poruchy (Hammar et al., 2009), úzkostných poruch (Hallion et al., 2017), Parkinsonovy choroby a demence (Darweesh et al., 2017).

2.3.4 Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)

CANTAB je soubor počítačových neuropsychologických testů, které byly vyvinuty na University of Cambridge v 80. letech 20. století a byly zaměřeny na kvantitativní hodnocení řady kognitivních funkcí, jako paměť, pozornost, rozhodovací procesy, exekutivní funkce, psychomotorické funkce a sociální kognice. Tyto testy se vyznačují tím, že jsou plně automatizovány, což snižuje riziko lidské chyby a subjektivity při vyhodnocování. Zpravidla CANTAB zahrnuje následující testy (Lenehan et al., 2016):

- Motor Screening Task (MOT), který hodnotí motorické a vizuální schopnosti účastníka používat dotykové rozhraní;
- Rapid Visual Information Processing (RVP), který zkoumá pozornost účastníka a schopnost zaznamenat cíle ve vizuální formě, což je vhodné pro diagnostiku ADHD a dalších poruch pozornosti;
- Paired Associates Learning (PAL) hodnotící vizuální paměť a učení, které jsou závažné zejména pro zkoumání příznaků Alzheimerovy choroby;
- Stockings of Cambridge (SOC) zkoumající dovednosti plánování a exekutivní funkce, které jsou často narušené u pacientů s demencí.

CANTAB se může potenciálně využívat pro identifikaci kognitivních prediktorů psychosociálního fungování, popis vztahů mezi příznaky a kognitivními schopnostmi a také pro měření účinků farmakologických léků na kognitivní funkce. Je to možné díky tomu, že se zaměřuje na zkoumání velkého spektra kognitivních funkcí, jako je pracovní paměť, rozhodování, pozornost, exekutivní funkce a vizuální paměť (Prouteau et al., 2005).

2.4 Metody kognitivního testování u zvířat

Při pokusy se zvířaty jsou také uplatňovány určité metody kognitivního testování, mezi které lze vyčlenit zejména MWM, NOR a RAM.

2.4.1 Morris Water Maze (MWM)

MWM čili Morrisovo vodní bludiště je jedním z nejznámějších a nejpoužívanějších experimentálních postupů pro hodnocení prostorové paměti u zvířat a přeneseně také u lidí (Schoenfeld et al., 2017), především však u hlodavců jako jsou myši a potkani. Metoda MWM byla vyvinuta R. Morrisem v roce 1981 a nyní se často používá pro studium různých mozkových poruch (především Alzheimerovy choroby) (Morris, 1984).

Morrisovo vodní bludiště je tvořeno kruhovým bazénem, kde se pokusná zvířata učí hledat pod hladinou skrytý ostrůvek, který je jediným pevným místem v bludišti, na němž se může zvíře zachytit (viz. Obrázek 1). Hledání tohoto ostrůvku je tedy pro něj motivací. Zároveň s tím jsou v okolí bludiště umístěny orientační body, které určují polohu ostrůvku. Pro navigování, tj. alotezi, využívají zvířata zrak (Morris, 1984).

Na počátku se musí zvířata aklimatizovat ve vodním prostředí, aby se předešlo stresu způsobenému vodou. Pouze pak by mělo dojít k testování učení, v jehož rámci bude zvíře opakovaně vypouštěno do vody z různých pozic. Čas a dráha, kterou zvíře použije k nalezení ostrůvku, se měří a zaznamenává, přičemž po několika opakováních se dráha obvykle zkracuje. Při budoucích opakováních může být zvíře také zkoumáno bez ostrůvku, aby se zjistilo, zda se orientuje v oblasti, kde byl ostrůvek dříve umístěn (Morris, 1984).

MWM je běžně používaným nástrojem pro hodnocení kognitivní flexibility, prostorového učení a paměti závislé na hipokampu, což něj činí vhodný nástroj umožňující přesné hodnocení uvedených schopností u zvířecích modelů Alzheimerovy choroby (AD), jež je charakterizována postupnou ztrátou těchto kognitivních funkcí (Huff et al., 1987).

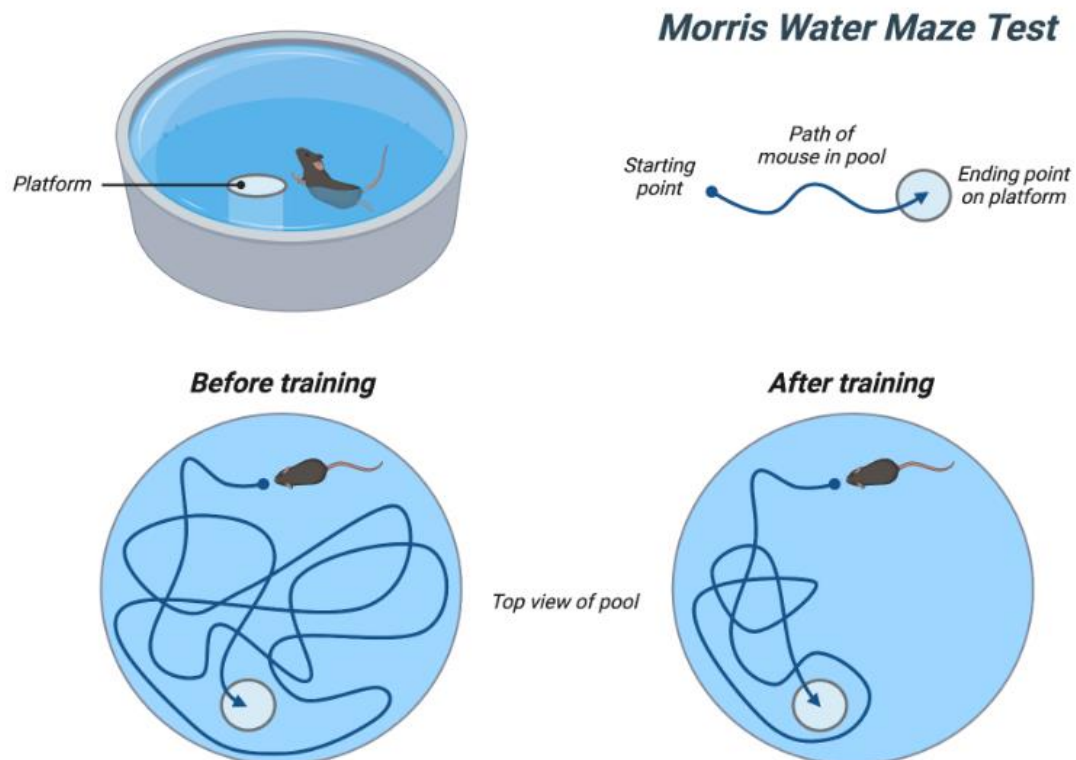
Myši s modelovanou Alzheimerovou chorobou APPSwe/PS1dE9, vykazují tři hlavní kognitivní deficity měřitelné v MWM. Prvním je porucha prostorové paměti, která se projevuje neschopností zapamatovat si polohu skryté platformy. Během sondového testu (probe trial), kdy je platforma odstraněna, myši s AD tráví méně času v cílovém kvadrantu, kde se platforma dříve nacházela, a mají nižší počet přechodů přes původní polohu platformy (Edwards, et al., 2014).

Druhým deficitem je porucha prostorového učení, která se projevuje zpomaleným učením polohy platformy během tréninkových fází. Zdravé myši postupně zkracují čas potřebný k nalezení platformy, zatímco myši s AD vykazují delší latenci k nalezení ostrůvku i po opakovaných pokusech. Tento deficit ukazuje na neschopnost vytvářet prostorové mapy a asociovat je s vnějšími vodítky v prostředí (Edwards et al., 2014).

Třetím klíčovým deficitem je porucha kognitivní flexibility, která se testuje prostřednictvím reverzního učení (reversal learning), kdy se poloha platformy změní na jiné místo v bludišti. Zatímco zdravé myši se rychle přizpůsobí nové poloze platformy, myši s AD i nadále hledají platformu na původním místě. Tento deficit svědčí o neschopnosti inhibovat dříve naučené chování, což odpovídá problémům s adaptací na změny prostředí, které se vyskytují u pacientů s Alzheimerovou chorobou (Edwards et al., 2014).

Test MWM tak představuje robustní nástroj k hodnocení kognitivních poruch u zvířecích modelů AD a poskytuje cennou platformu pro vývoj a testování nových terapeutických intervencí zaměřených na zlepšení kognitivních funkcí u Alzheimerovy choroby.

Obrázek 1: Schéma MWM použité na potkanech. Kruh označuje platformu, modrá šipka směr plavby hlodavce. Vlevo dole je znázorněná trajektorie při prvním pokusu najít ostrůvek, vpravo dole je znázorněna trajektorie hlodavce na konci experimentu. Zdroj: BioRender (2019)



2.4.2 Novel Object Recognition (NOR)

Metoda NOR čili rozpoznání nového objektu je často využívaným neurobehaviorálním testem, jehož prostřednictvím lze hodnotit některé kognitivní funkce u zvířat (zase primárně u myši a potkanů), kteří přirozeně prozkoumávají nové předměty více než ty, které již znají (Lueptow, 2017), přičemž testuje především funkce hipokampu a prefrontálního kortexu (Kubota et al., 2016).

V rámci tohoto testu je zvíře umístěno v omezeném prostoru bez objektů, což je nutné pro to, aby si zvyklo na nové prostředí a co nejméně se stresovalo. Dále dochází bezprostředně testování schopnosti učení. Do prostoru se zvířetem se položí dva identické objekty, se kterými se může zvíře seznámit. Tato fáze obvykle trvá jen několik minut, aby se zaznamenalo, jak rychle zvíře prozkoumává každý objekt. Po krátké přestávce (která může trvat od několika minut do několika hodin či dní v závislosti na typu paměti, která se testuje) je jeden z původních objektů nahrazen novým objektem. Zvíře se zase přenáší do prostoru. Vyšetřující má za úkol zaznamenat, kolik času zvíře stráví nad prozkoumáváním starého, tedy již známého, a nového objektu. Množství času stráveného prozkoumáváním těchto objektů je kvantifikováno pomocí diskriminačního indexu (DI). Vyšší hodnota indexu znamená vyšší zájem o nový objekt zpravidla naznačuje lepší paměťové funkce (Lueptow, 2017). Naopak nižší hodnoty indexu ukazují na problém s rozlišením nových a již známých objektů.

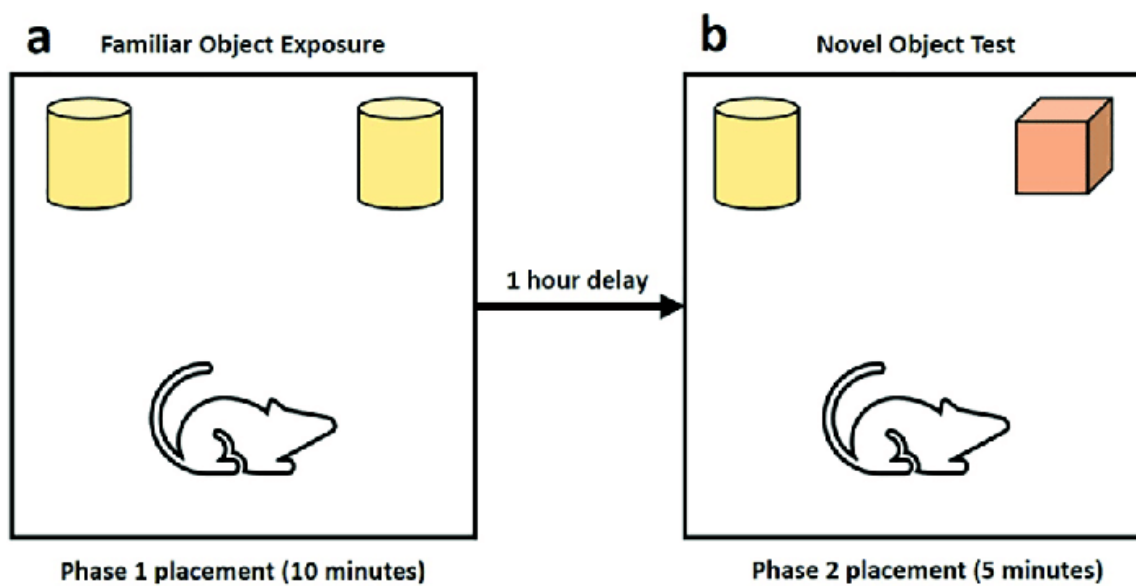
Při modelování schizofrenie pomocí expozice ketaminem u dospělých myši kmene C57Bl6N vedla k významným změnám v chování v testu NOR. Myši vykazovaly snížený počet přístupů k objektům a celkově nižší čas věnovaný jejich zkoumání. Tyto změny naznačují možný deficit v motivaci k průzkumu nových podnětů, který může být spojen s dysfunkcí dopaminového systému v mezokortikální a mezolimbické oblasti mozku (Hauser et al., 2017).

Myši navíc vykazovaly zhoršenou schopnost rozlišovat nové a známé objekty, což poukazuje na deficity v paměťových a rozpoznávacích funkcích, což se potvrdilo expresní analýzou c-fos, která odhalila dysfunkci neuronálních okruhů v hipokampu. Tyto výsledky potvrzují, že model chronické expozice ketaminu odpovídá kognitivním a negativním symptomům schizofrenie (Hauser et al., 2017).

Stejně tak myši s genotypem SNAP-25+/- vykazovaly v experimentu NOR výrazný kognitivní deficit projevující se sníženou schopností rozpoznat nový objekt. Tento deficit byl patrný i při různých časových prodlevách mezi expoziční a testovací fází. Důležité ovšem je, že tento jev nelze přičítat ztrátě zájmu o objekty, tak jako u modelů schizofrenie, protože celková doba explorační objektů zůstala v průběhu experimentu nezměněna (Braidá et al., 2016).

Zajímavé je, že při změně objektu ze statického na pohyblivý, byl zaznamenán významný nárůst diskriminačního indexu. Tento jev naznačuje, že kognitivní deficit myši SNAP-25+/- může být spojen spíše s poruchou pozornosti než s čistě paměťovou poruchou. Takové abnormality jsou běžným nálezem u poruch autistického spektra (ASD) a také u poruchy pozornosti (ADHD). Na základě těchto zjištění

se předpokládá, že deficity způsobené sníženou funkcí SNAP-25 mohou souviset s mechanismy kognitivních poruch, které jsou společné pro ASD i ADHD (Braida et al., 2016).



Obrázek 2 Schéma NOR, (A) fáze se známými objekty, (B) fáze s expozicí nových objektů, Zdroj: Barker et. Al, 2017

2.4.3 Radial Arm Maze (RAM)

RAM je kognitivním testem používaným zejména u hlodavců pro hodnocení jejich prostorové paměti a orientace. Vychází z přirozené motivace zvířat hledat potravu a provádí se v osmiramenném labyrintu, v němž leží na konci každého ramena právě potrava (viz. Obrázek 3). RAM může být neprůchozí, kdy zvířata nemohou procházet mezi jednotlivými rameny labyrintu, a průchozí, kdy mohou obcházet labyrint prostřednictvím vzájemného propojení ramen ve vnější okrajové části. Nicméně v praxi se obvykle používá RAM neprůchozí (Mei et al., 2020).

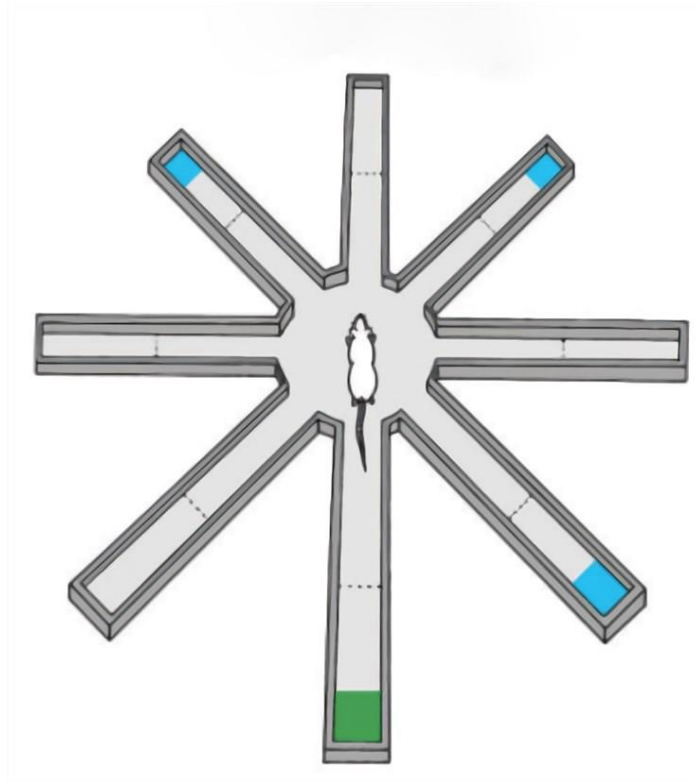
Na počátku testu se musí zvířata zvyknout na nové prostředí. Poté jim bude zpřístupněn vstup do ramen bludiště, která budou moci prozkoumat. Některá ramena obsahují odměnu, jiná ne. Cílem testu je tedy naučit zvířata pamatovat si, kde se nachází odměna (referenční paměť), vyhýbat se ramenům bez odměny (pracovní paměť) a opakovaně navštěvovat ramena s odměnou. Zvýšená neschopnost správně identifikovat nebo zapamatovat si polohu odměn a opakované navštěvování ramen bez odměny, oproti kontrolním vzorkům odrážejí deficity v paměti a vizuoprostorovém učení. (Mei et al., 2020).

Význam RAM však přesahuje rámec zvířecích modelů, protože byl adaptován i pro použití u lidí prostřednictvím lidského radiálního bludiště (HRAM).

Kognitivní deficity zjištěné pomocí lidského radiálního ramenního bludiště (HRAM) vykazují významné podobnosti se zvířecími modely. HRAM. Se zvyšujícím se počtem ramen k zapamatování rostl počet chyb, což potvrzuje omezenou kapacitu pracovní paměti odpovídající hypotéze “ 7 ± 2 ” položek (Mennenga et al., 2014).

Výkon účastníků se opakováním úkolu zlepšoval, podobně jako u hlodavců, což dokládá procesy učení a adaptace. Podobnosti ve vzorcích chyb a schopnosti adaptace u lidí a zvířat naznačují sdílené kognitivní procesy, zejména v oblasti pracovní paměti a prostorové orientace. To podporuje translační přístup, kdy lze poznatky z výzkumu na zvířatech využít pro pochopení lidských kognitivních poruch.

Pracovní paměť a vizuálně-prostorové schopnosti se ukázaly jako klíčové faktory výkonu v HRAM, zatímco verbální inteligence a epizodická paměť významný vliv neměly. Tyto poznatky zdůrazňují roli hipokampu v prostorové navigaci a podporují využití HRAM při výzkumu Alzheimerovy choroby, schizofrenie a dalších kognitivních poruch (Mennenga et al., 2014).



:Obrázek 3: Schéma RAM použité na potkanech, zdroj: Baker et. al, 2015

2.5 Použití zvířat pro kognitivní testování

Použití pokusných zvířat pro kognitivní testování je důležité z několika důvodů. Nabízí vzácný model pro zkoumání biologických a behaviorálních procesů, jejichž zkoumání u lidí by bylo obtížné, neetické nebo dokonce i nemožné. Zvláštní přínos zde vyplývá z možnosti manipulace s genetickým materiálem, prostředím a jinými proměnnými v kontrolovatelných podmínkách, stejně jako z možnosti vyhnout se zdlouhavému procesu kognitivního hodnocení, které je založeno na analyzovaných kognitivních doménách (Navarro et al., 2023) *. Zvířecí modely lidských nemocí s kognitivním poškozením jsou tedy nezbytné pro pochopení patofyziologie nemocí.

Nicméně použití zvířat pro testování vyžaduje na jednu stranu rozhodování o tom, jaká zvířata prozkoumat, a na druhou stranu jaké testy k tomu využít. Současně se v rámci kognitivních studií porovnávají různé druhy zvířat, od savců (suchozemských a vodních) po ptáky, ryby, plazi a bezobratlé, jako jsou hlavonožci (hlavně chobotnice) nebo hmyz (Schubiger et al., 2020) *.

Pro kognitivní testování se nejčastěji používají hlodavci (jako myši a potkani), kteří jsou vhodní díky snadnému chovu, rychlé reprodukci a velkému počtu potomků ve vrhu. To znamená, že jsou výhodné pro velké vědecké výzkumy primárně z ekonomických důvodů. Vedle hlodavců se také pro kognitivní testování využívají primáti, kteří jsou podobní lidem z genetického a behaviorálního hlediska (Bussey et al., 2008). Několik novodobějších výzkumů také naznačuje, že užitečným modelem ve vědeckém výzkumu pro kognitivní testování může být také *Danio rerio* neboli *Danio pruhované*, které se vyznačují transparentním embryonálním vývojem a rychlým životním cyklem. Chov těchto ryb je relativně levný ve srovnání s chovem primátů nebo dokonce i hlodavců a lze je snadno geneticky modifikovat. Jedná se o efektivní model pro výzkum kognitivních poruch spojených s PTSD, úzkostí a depresí, díky své evolučně konzervované HPI ose, která je homologní k HPA ose u savců. Jejich chování podobné úzkosti (např. vyhýbání se) a genetická podobnost v klíčových stresových genech (*crh*, *nr3c1*) umožňují modelovat kognitivní dysfunkce relevantní pro duševní poruchy (Abreau et al., 2021). Je však třeba brát v úvahu anatomické odlišnosti *Danio rerio* v porovnání s lidmi, specifické požadavky na jejich chov (primárně udržování stabilní teploty vody a pH), stejně jako omezené behaviorální testy. (Seibt et al., 2011, Bailey et al., 2015)

Platná srovnání jednotlivých druhů zvířat s lidmi v oblasti kognitivního testování stále představuje velkou výzvu i z etického hlediska. Zásadní otázkou je zde to, do jaké míry je akceptovatelný zásah do životů zvířat ve srovnání s potenciálním přínosem výzkumu pro lidské zdraví. Tento problém je dlouhodobě předmětem mnoha diskuzí spolu se zvyšujícím se povědomím lidí o tom, jak zvířata vnímají testy a jak přezívají bolest a utrpení. Z toho důvodu došlo ke vzniku dalšího etického principu, který se dodržuje spolu s klasickými principy 3R, a to odpovědnost (responsibility) (McLeod et al., 2017). Problematika etického přístupu navíc přispěla k aktivnějšímu využití alternativních metod výzkumu jako *in vitro* nebo *in silico*.

2.6 Problémy při použití kognitivních testů

Při použití kognitivních testů lze narazit na celou řadu problémů, které často mají negativní vliv, případně zkreslují spolehlivost, validitu a interpretaci výsledků. Ku příkladu role ekologické validity testů, kdy spousta testů není zaměřena na skutečné situace, kterým lidé čelí v každodenním životě (Wilson et al., 1993). Z toho vychází, že některé testy nemohou přesně namodelovat, jak se kognitivní funkce skutečně projevují v přirozeném prostředí. Dále také není dostatečná pozornost v kognitivním testování věnována kulturním rozdílům, jelikož nemusí být kulturní (a také jazykové a vzdělanostní) předpoklady zcela relevantní pro všechny testované osoby, obzvlášť v multikulturním kontextu (Hu et al., 2013).

Dalším problémem vystupuje soulad kognitivních testů se stanovenými kritérii, zejména pak co se týká specifity a senzitivity, protože v tomto případě může dojít k falešně pozitivním nebo falešně negativním výsledkům testování mezi zdravými osobami a osobami se skutečnými kognitivními poruchami. Jiná komplikace vychází z odlišností ve schopnostech a předchozích zkušenostech jedince, které mohou mít vliv na výsledky testování (Schubiger et al., 2020).

Kognitivní testy také mají omezení v tom, že nezohledňují demografické změny v populaci, které vyžadují pravidelnou aktualizaci používaných metodik. Rychlý technologický rozvoj tento problém pouze zesiluje, protože některé tradiční metody testování zastarávají, zatímco nové možnosti sběru a analýzy dat se využívají jen málo (Björngrim et al., 2019). V kontextu technologického pokroku také můžeme zmínit problém zásahu do soukromí, jelikož kognitivní testy vyžadují získání citlivých informací o jednotlivcích, což zase vyvolává otázky týkající se ochrany soukromí.

2.7 Možnosti zlepšení kognitivních testů

Současným kognitivním testům evidentně chybí mnoho prvků. V první řadě, většina testů nezohledňuje osobní aspekty jedince, jeho potřeby, zkušenosti, kulturní a demografický kontext. Z tohoto důvodu je potřeba vyvíjet adaptivní testy, případně upravit stávající testy tak, aby se mohly více přizpůsobit schopnostem testované osoby a zároveň aby byly citlivé na další parametry, jako pohlaví, věk, kulturní předpoklady apod.

Další nedostatek kognitivních testů je, že nejsou kombinovány s biomarkery, což by mohlo napomoci přesnější diagnostice a také monitorování neurodegenerativních onemocnění. V případě jejich integrace s obrazovými technikami (jako MRI skenování či PET) může být diagnostika také vylepšena.

V neposlední řadě, mnohé moderní testy nedokážou sledovat změny testované osoby v čase. To znamená, že se hodnocení progresu nemoci a účinnosti léčby také omezuje. Kontinuální sledování by mohlo napomoci vyšetřujícím lépe pochopit, jak se kognitivní schopnosti jedinců mění v čase. K tomu je však také zapotřebí zavést příslušnou databázi, která může být přístupná výzkumníkům po celém světě a která by usnadnila mezinárodní spolupráci.

Zvířecí modely kognitivních testů je rovněž možné podrobit vylepšení. Nabídnout lze využití geneticky modifikovaných linií, jejichž prostřednictvím lze lépe simulovat lidské kognitivní dysfunkce (zejména ty, co jsou spojené s Alzheimerovou chorobou či schizofrenií). Tím se zajistí vyšší validita výzkumných studií a bude možné hlouběji pochopit mechanismus duševních onemocnění.

Zvláštní pozornost při realizaci výzkumů v oblasti kognitivního testování také musí být věnována etickým principům. S ohledem na hlavní problémy při využití kognitivních testů se tedy doporučuje co nejvíce minimalizovat utrpení zvířat prostřednictvím využití alternativních metod, jako in vitro, in silico, počítačové modelování aj. Díky tomu poskytnou zvířecí modely jak technické, tak i eticky odpovědné přínosy ve výzkumné oblasti.

Závěr

Přestože v současné době existuje jasný přehled o kognitivních funkcích a možnostech jejich testování, není dosud zcela jasné, jaké testy jsou pro monitoring kognitivních domén nejvhodnější. Tato bakalářská práce se věnovala kognitivním testům v modelování psychických onemocnění a jejím hlavním cílem bylo shrnout poznatky o použití těchto testů v dané oblasti. Pro naplnění tohoto cíle byl nejprve v práci definován pojem kognitivní funkce. Následně byl představen výčet duševních poruch, které jsou vnímány primárně jako protipól duševního zdraví. Patří sem poruchy schizofrenického spektra a psychotické poruchy, neurovývojové poruchy (například ADHD), neurokognitivní poruchy (Alzheimerova choroba), poruchy nálad (MDD a BPD) a také poruchy způsobené traumatem či stresory (PTSD, GDA).

Následně byla v práci představena kritéria, která se v kognitivních testech používají pro validaci výsledků a jejich vhodnou interpretaci na různých pacientech. S ohledem na tato kritéria byly uvedeny metody kognitivního testování u lidí a zvířat. První kategorie testů zahrnovala WCST, CVLT, Stroopův test a CANTAB. Ukázalo se, že každý z nich může být aplikován pro diagnostikování různých onemocnění. Například, WCST je vhodný pro diagnostiku schizofrenie, zatímco CVLT se využívá pro sledování Alzheimerovy choroby a jiných demencí. Stroopův test se pak využívá pro hodnocení kognitivní flexibility, pozornosti a zpracování informací u osob s ADHD, schizofrenií, PTSD a demencí. Podobně tomu CANTAB také může být aplikován pro identifikaci velkého počtu kognitivních dysfunkcí.

Co se týče metody kognitivního testování u zvířat, byla tato práce zaměřena hlavně na přínosy takových testů jako MWM, NOR a RAM. Bylo zjištěno, že se MWM a RAM používají pro zkoumání prostorové paměti, a proto se často aplikují na modely Alzheimerovy choroby u hlodavců. NOR je obzvláště přínosný pro hodnocení rozpoznávací paměti, která je podobná lidské epizodické paměti, a používá se pro studium schizofrenie a neurodegenerativních onemocnění.

Použití pokusných zvířat hraje důležitou roli pro kognitivní výzkumy, protože poskytuje výhody v podobě manipulace s genetickým materiálem a dovoluje snížit čas strávený na proces analýzy kognitivních domén. Navíc zvířecí modely pomáhají získat cenné informace o patofyziologii kognitivních onemocnění a otestovat terapeutické zásahy. Nejčastěji se pro testování využívají hlodavci (jako myši a potkani), primáti, kteří se vyznačují genetickými a behaviorálními podobnostmi s lidmi, a také *Danio rerio*, což jsou nejlevnější druhy z hlediska chovu. Klíčovou ovšem zůstává etická otázka použití zvířat v kognitivních výzkumech, a to zejména kvůli utrpení a bolesti, kterou během testování zažívají. Do budoucna by mohly být kognitivní testy vylepšeny různými způsoby. Primárně by se však měly zohledňovat osobní parametry jedince a sledovat změny ukazatelů týkajících se kognitivních funkcí vyšetřované osoby v čase.

Citace

3R Centrum ČR. (2024, 28. dubna). Szu.cz. <https://szu.cz/odborna-centra-a-pracoviste/centrum-toxikologie-a-zdravotni-bezpecnosti/3r-centrum/>

Abreu, M., Giacomini, A., Demin, K., Galstyan, D., Zabegalov, K., Kolesnikova, T., Amstislavskaya, T., Strelakova, T., Petersen, E., & Kalueff, A. (2021). Unconventional anxiety pharmacology in zebrafish: Drugs beyond traditional anxiogenic and anxiolytic spectra. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 207. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173205>.

Afshar, P. F., Wiig, E. H., Malakouti, S. K., Shariati, B., & Nejati, S. (2021). Reliability and validity of a quick test of cognitive speed (AQT) in screening for mild cognitive impairment and dementia. *BMC Geriatrics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02621-z>

Allone, C., Lo Buono, V., Corallo, F., Bonanno, L., Palmeri, R., Di Lorenzo, G., Marra, A., Bramanti, P., & Marino, S., 2018. Cognitive impairment in Parkinson's disease, Alzheimer's dementia, and vascular dementia: the role of the clock-drawing test. *Psychogeriatrics*, 18. <https://doi.org/10.1111/psyg.12294>.

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*, 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Ashendorf, L., O'Bryant, S. E., & McCaffrey, R. J. (2003). Specificity of malingering detection strategies in older adults using the CVLT and WCST. *The Clinical Neuropsychologist*, 17(2), pp.255-262. Available: <https://doi.org/10.1076/clin.17.2.255.16502>

Baker, P.M. et al. (2015) 'Ongoing behavioral state information signaled in the lateral habenula guides choice flexibility in freely moving rats', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(2), pp. 1-7.

Bailey, J., Oliveri, A., & Levin, E. (2015). Pharmacological analyses of learning and memory in zebrafish (*Danio rerio*). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 139, 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.03.006>.

Barch, D., Carter, C., Hachten, P. C., Usher, M., & Cohen, J. (1999). The "benefits" of distractibility: mechanisms underlying increased Stroop effects in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(4), 749-76 <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033416>

Barker, T., George, R., Howarth, G. & Whittaker, A., 2017. Assessment of housing density, space allocation and social hierarchy of laboratory rats on behavioural measures of welfare. *PLOS ONE*, 12, e0185135. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185135>.

Belgaied, W., Samp, J., Vimont, A., Rémuzat, C., Aballéa, S., El Hammi, E., Kooli, A., Toumi, M. and Akhras, K. (2014). Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia, major

depressive disorder, and bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 24(1), 133-141.
Available at: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.11.001>

Beran, M. (2020). *Animal Learning and Cognition*. Oxford Research Encyclopedia of Psychology.
<https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190236557.013.644>. (Sekundární zdroj)

BioRender (2019). Morris Water Maze Test. <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5e1f34bc6bca2300870629c0-morris-water-maze-test>

Björngrim, S., van den Hurk, W., Betancort, M., Machado, A., & Lindau, M. (2019). Comparing traditional and digitized cognitive tests used in standard clinical evaluation – A study of the digital application Minnemera. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02327>

Braida, D., Ponzoni, L., Matteoli, M., & MariaelvinaSala, M. (2016). Different attentional abilities among inbred mice strains using virtual object recognition task (VORT): SNAP25+/- mice as a model of attentional deficit. *Behavioural Brain Research*, 296, 393-400.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.08.016>.

Brunsdon, V., Colvert, E., Ames, C., Garnett, T., Gillan, N., Hallett, V., Lietz, S., Woodhouse, E., Bolton, P., & Happé, F., 2015. Exploring the cognitive features in children with autism spectrum disorder, their co-twins, and typically developing children within a population-based sample.. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 56 8, pp. 893-902 .
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12362>.

Bussey, T. J., Padain, T. L., Skillings, E. A., Winters, B. D., Morton, A. J., & Saksida, L. M. (2008). The touchscreen cognitive testing method for rodents: How to get the best out of your rat. *Learning & Memory*, 15(7), 516-523. <https://doi.org/10.1101/lm.987808>

Darweesh, S., Darweesh, S., Wolters, F., Wolters, F., Postuma, R., Stricker, B., Hofman, A., Hofman, A., Koudstaal, P., Ikram, M., & Ikram, M. (2017). Association Between Poor Cognitive Functioning and Risk of Incident Parkinsonism: The Rotterdam Study. *JAMA Neurology*, 74, 1431–1438.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2248>.

Deek, F., Hiltz, S., Kimmel, H., & Rotter, N., 1999. Cognitive Assessment of Students' Problem Solving and Program Development Skills. *Journal of Engineering Education*, 88. <https://doi.org/10.1002/j.2168-9830.1999.tb00453.x>.

Delis, D. C. et al. (1991) ‘Alternate form of the california verbal learning test: Development and reliability’, *Clinical Neuropsychologist*, 5(2), pp. 154–162. doi: 10.1080/13854049108403299.

Delis, D., Jacobson, M., Bondi, M., Hamilton, J., & Salmon, D., 2003. The myth of testing construct validity using factor analysis or correlations with normal or mixed clinical populations: Lessons from memory assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, pp. 936 - 946.
<https://doi.org/10.1017/S1355617703960139>.

- Depoortere, R., Barret-Grevoz, C., Bardin, L. & Newman-Tancredi, A., 2008. Apomorphine-induced emesis in dogs: Differential sensitivity to established and novel dopamine D2/5-HT(1A) antipsychotic compounds. *European Journal of Pharmacology*, 597, pp.34-38.
- Dowling, N., Bolt, D., & Deng, S. (2016). An approach for estimating item sensitivity to within-person change over time: An illustration using the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-Cog).. *Psychological assessment*, 28 12, 1576-1585 . <https://doi.org/10.1037/pas0000285>.
- Drake, C., & Levine, R., 2005. Sensitivity, specificity and other diagnostic measures with multiple sites per unit.. *Contemporary clinical trials*, 26 2, pp. 252-9 . <https://doi.org/10.1016/J.CCT.2004.12.008>.
- Dušek, K. and Večeřová-Procházková, A. (2015). *Diagnostika a terapie duševních poruch*. 2nd revised edition. Praha: Grada. ([Sekundární zdroj](#))
- Edwards, S., Hamlin, A., Marks, N., Coulson, E., & Smith, M., 2014. Comparative studies using the Morris water maze to assess spatial memory deficits in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 41. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12277>.
- Erfan, M., Maulda, M. A., Ermiana, I., Hidayati, V. R., & Widodo, A. (2020). Validity and reliability of cognitive tests study and development of elementary curriculum using Rasch model. *Psychology, Evaluation, and Technology in Educational Research*, 3(1), 26-33. <https://doi.org/10.33292/petier.v3i1.51>
- Eysenck, M. W., & Keane, M. T. (2015). *Cognitive psychology: A student's handbook* (7th ed.). Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9781315778006> ([Sekundární zdroj](#))
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fox, L. S., Olin, J. T., Erbllich, J., Ippen, C. G., & Schneider, L. S. (1998). Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California Verbal Learning Test (CVLT). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(8), 544-549. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(199808\)13:8](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199808)13:8)
- Franke, P., Maier, W., Hain, C., & Klingler, T. (1992). Wisconsin Card Sorting Test: An indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 6(3), 243-249. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(92\)90007-R](https://doi.org/10.1016/0920-9964(92)90007-R)
- Glaros, A.G. & Kline, R.B., 1988. Understanding the accuracy of tests with cutting scores: The sensitivity, specificity, and predictive value model. *Journal of Clinical Psychology*, 44(6), pp.1013-1023. Available at: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-4679\(198811\)44:6<1013::AID-JCLP2270440627>3.0.CO;2-Z](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-4679(198811)44:6<1013::AID-JCLP2270440627>3.0.CO;2-Z)

- Goñi-Balentiaga, O., Vila, S., Ortega-Saez, I., Vegas, O., & Azkona, G., 2021. Professional Quality of Life in Research Involving Laboratory Animals. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 11. <https://doi.org/10.3390/ani11092639>.
- Hallion, L., Tolin, D., Assaf, M., Goethe, J., & Diefenbach, G. (2017). Cognitive Control in Generalized Anxiety Disorder: Relation of Inhibition Impairments to Worry and Anxiety Severity. *Cognitive Therapy and Research*, 41, 610-618. <https://doi.org/10.1007/s10608-017-9832-2>.
- Hammar, Å., Sørensen, L., Årdal, G., Oedegaard, K., Kroken, R., Roness, A., & Lund, A. (2009). Enduring cognitive dysfunction in unipolar major depression: a test-retest study using the Stroop paradigm.. *Scandinavian journal of psychology*, 51 4, 304-8 . <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2009.00765.x>.
- Hauser, M., Isbrandt, D., & Roeper, J. (2017). Disturbances of novel object exploration and recognition in a chronic ketamine mouse model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 332, 316-326. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.06.013>.
- Horan, W. P., Pogge, D. L., Borgaro, S. R., Stokes, J. M., & Harvey, P. D. (1997). Learning and memory in adolescent psychiatric inpatients with major depression: a normative study of the California Verbal Learning Test. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 12(6), 575–584.
- Hu, J., Zhou, W., Hu, S., Huang, M., Wei, N., Qi, H., Huang, J., & Xu, Y. (2013). Cross-cultural difference and validation of the Chinese version of Montreal Cognitive Assessment in older adults residing in Eastern China: preliminary findings.. *Archives of gerontology and geriatrics*, 56 1, 38-43 . <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.05.008>.
- Huff, F., Becker, J., Belle, S., Nebes, R., Holland, A., & Boller, F. (1987). Cognitive deficits and clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 37, 1119 - 1119. <https://doi.org/10.1212/WNL.37.7.1119>.
- Ivnik, R., Smith, G., Petersen, R., Boeve, B., Kokmen, E., & Tangalos, E., 2000. Diagnostic accuracy of four approaches to interpreting neuropsychological test data.. *Neuropsychology*, 14 2, pp. 163-77 . <https://doi.org/10.1037/0894-4105.14.2.163>.
- Jung, J., Visser, M., Binney, R., & Ralph, M. (2018). Establishing the cognitive signature of human brain networks derived from structural and functional connectivity. *Brain Structure & Function*, 223, 4023 - 4038. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1734-x> .
- Kam Hung Ma, K., Yam, K., Tsui, K., & Yau, F., 2006. Internal consistency and test–retest reliability of the Chinese version of the self-report health-related quality of life measure for children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 9, pp. 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.04.003>.
- Knight, A., Kim, S., Currao, A., Sablone, C., Milberg, W., & Fortier, C., 2023. A - 124 The Impact of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) on Cognition and Function in Post-9/11 Veterans

with Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD).. Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists. <https://doi.org/10.1093/arclin/acad067.141>.

Larner, A. (2020). Cognitive screening instruments for dementia: comparing metrics of test limitation. *Dementia & Neuropsychologia*, 15, 458 - 463. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-040005>.

Li, Y., Liu, H., Weed, J., Ren, R., Sun, Y., Tan, L., & Tang, X., 2016. Deficits in attention performance are associated with insufficiency of slow-wave sleep in insomnia.. *Sleep medicine*, 24, pp. 124-130 . <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.07.017>.

Lenehan, M., Summers, M., Saunders, N., Summers, J., & Vickers, J., 2016. Does the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) Distinguish Between Cognitive Domains in Healthy Older Adults?. *Assessment*, 23, pp. 163 - 172. <https://doi.org/10.1177/1073191115581474>.

Locascio, J., Growdon, J., & Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease.. *Archives of neurology*, 52 11, 1087-99 . <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1995.00540350081020>.

Lobbestael, J., Leurgans, M., & Arntz, A., 2011. Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II).. *Clinical psychology & psychotherapy*, 18 1, pp. 75-9 . <https://doi.org/10.1002/cpp.693>.

Lueptow, L. (2017). Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice.. *Journal of visualized experiments : JoVE*, 126. <https://doi.org/10.3791/55718>.

Maalouf, F.T., Brent, D., Clark, L., Tavitian, L., McHugh, R.M., Sahakian, B.J. and Phillips, M.L. (2011). Neurocognitive impairment in adolescent major depressive disorder: state vs. trait illness markers. *Journal of Affective Disorders*, 133(3), 625-632. doi: 10.1016/j.jad.2011.04.041. Epub 2011 May 26. PMID: 21620477; PMCID: PMC4119611

MacPherson, S., Wagner, G., Murphy, P., Bozzali, M., Cipolotti, L., & Shallice, T., 2014. Bringing the Cognitive Estimation Task into the 21st Century: Normative Data on Two New Parallel Forms. *PLoS ONE*, 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092554>.

McLeod, C., & Hartley, S., 2017. Responsibility and Laboratory Animal Research Governance. *Science, Technology & Human Values*, 43, pp. 723 - 741. <https://doi.org/10.1177/0162243917727866>.

Mei, J., Kohler, J., Winter, Y., Spies, C., Endres, M., Banneke, S., & Emmrich, J. V. (2020). Automated radial 8-arm maze: A voluntary and stress-free behavior test to assess spatial learning and memory in mice. *Behavioural Brain Research*, 381. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112352>

Mendonca, F., Sudo, F. K., Santiago-Bravo, G., Oliveira, N., Assuncao, N., Rodrigues, F., Soares, R., Calil, V., Bernardes, G., Erthal, P., Drummond, C., Tovar-Moll, F., & Mattos, P. (2021). Mild Cognitive

Impairment or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Older Adults? A Cross Sectional Study. *Frontiers in psychiatry*, 12, 737357. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.737357>

Mennenga, S., Baxter, L., Grunfeld, I., Brewer, G., Aiken, L., Engler-Chiurazzi, E., Camp, B., Acosta, J., Braden, B., Schaefer, K., Gerson, J., Lavery, C., Tsang, C., Hewitt, L., Kingston, M., Koebele, S., Patten, K., Ball, B., McBeath, M., & Bimonte-Nelson, H., 2014. Navigating to new frontiers in behavioral neuroscience: traditional neuropsychological tests predict human performance on a rodent-inspired radial-arm maze. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00294>.

Mobbs, O., Iglesias, K., Golay, A., & Linden, M., 2011. Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder. Investigation using a mental flexibility task. *Appetite*, 57, pp. 263-271. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.04.023>.

Morris, R., 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1), pp.47-60.: [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)

Navarro, D., Gasparyan, A., Martínez, S., Marín, C., Navarrete, F., Gutiérrez, M., & Manzanares, J., 2023. Methods to Identify Cognitive Alterations from Animals to Humans: A Translational Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24087653>. (Sekundární zdroj)

Oakes, D., Ferris, G., Martocchio, J., Buckley, M., & Broach, D., 2001. Cognitive Ability and Personality Predictors of Training Program Skill Acquisition and Job Performance. *Journal of Business and Psychology*, 15, pp. 523-548. <https://doi.org/10.1023/A:1007805132107>

Ojile, J., Schrimsher, G., & O'Bryant, S. (2005). The relation of self-report of mood and anxiety to CVLT-C, CVLT, and CVLT-2 in a psychiatric sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(4), 547-553. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.12.00>

Periáñez, J.A., Gutiérrez, A.G., Cruz-Gómez, Á.J., & González, M.M. (2020). Construct validity of the Stroop Color-Word Test: Influence of speed of visual search, verbal fluency, working memory, cognitive flexibility, and conflict monitoring. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*

Phannarus, H., Muangpaisan, W., Siritipakorn, P., & Chotinaiwattarakul, W., 2020. Cognitive profiles and optimal cut-offs for routine cognitive tests in elderly individuals with Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, Alzheimer's disease, and normal cognition. *Psychogeriatrics*, 20. <https://doi.org/10.1111/psyg.12451>.

Pihl, R., & Bruce, K. (1995). Cognitive Impairment in Children of Alcoholics. *Alcohol Health & Research World*, 19 (2), s. 142-147

Porter, R.J., Gallagher, P., Thompson, J.M. and Young, A.H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 182, 214-220. doi: 10.1192/bjp.182.3.214. PMID: 12611784

Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., Lesage, A., Lalonde, P., Nicole, L., Reinhartz, D., & Stip, E. (2005). Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: A follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophrenia Research*, 77, 343-353. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.03.001>.

Tercero, B., Perez, M., Mohsin, N., Moore, R., Depp, C., Ackerman, R., Pinkham, A., & Harvey, P., 2021. Using a Meta-cognitive Wisconsin Card Sorting Test to measure introspective accuracy and biases in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 140, pp. 436-442 . <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.06.016>.

Tyburski, E., Bober, A., Mak, M., Karabanowicz, E., Podwalski, P., Samochowiec, J., Michalczyk, A., Sagan, L., Mueller, S. T., Zawadzka, E., Folkierska, M., & Jansari, A. (2023). Executive dysfunctions in schizophrenia measured using a virtual reality task - Jansari assessment of Executive Functions (JEF©). *European Psychiatry*, 66, S261-S261. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.596>

Rady, A., Elsheshai, A., Wafa, A., & Elkholly, O., 2012. WCST Performance in Schizophrenia and Severe Depression with Psychotic Features. *ISRN Psychiatry*, 2012. <https://doi.org/10.5402/2012/373748>.

Ragland, J. D., Censits, D. M., Gur, R. C., Glahn, D. C., Gallacher, F., & Gur, R. E. (1996). Assessing declarative memory in schizophrenia using Wisconsin Card Sorting Test stimuli: the paired associate recognition test. *Psychiatry Research*, 60(2-3), 135-145.

Raykov, T., 2011. Evaluation of convergent and discriminant validity with multitrait-multimethod correlations. *The British journal of mathematical and statistical psychology*, 64 Pt 1, pp. 38-52 . <https://doi.org/10.1348/000711009X478616>.

Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R., Murray, R., Poulton, R., & Moffitt, T., 2010. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *The American journal of psychiatry*, 167 2, pp. 160-9 . <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>. PRIM LIT

Rognoni, T., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., and Peña-Casanova, J., 2013. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): Norms for Stroop Color–Word Interference and Tower of London-Drexel University tests. *Neurologia*, 28, pp.73–80. <https://doi.org/10.1016/J.NRLENG.2012.02.004>

Sarter, M. & Bruno, J.P. (2002). Animal models in biological psychiatry. In D'Haenen, H., den Boer, J.A., & Willner, P. (Eds.), *Biol Psychiatry* (pp. 37-44). John Wiley & Sons, Ltd ([Sekundární zdroj](#))

- Sánchez-Morla, E.M., Barabash, A., Martínez-Vizcaíno, V., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Cabranes-Díaz, J.A., Baca-Baldomero, E. and Gómez, J.L. (2009). Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 169(3), 220-228. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.032. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19758705
- Schoenfeld, R., Schiffelholz, T., Beyer, C., Leplow, B., & Foreman, N. (2017). Variants of the Morris water maze task to comparatively assess human and rodent place navigation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 139, 117-127. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.12.022>.
- Seibt, K., Piato, A., Da Luz Oliveira, R., Capiotti, K., Vianna, M., & Bonan, C. (2011). Antipsychotic drugs reverse MK-801-induced cognitive and social interaction deficits in zebrafish (*Danio rerio*). *Behavioural Brain Research*, 224, 135-139. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.034>.
- Singh, S., Aich, T. K., & Bhattarai, R. (2017). Wisconsin Card Sorting Test performance impairment in schizophrenia: An Indian study report. *Indian journal of psychiatry*, 59(1), 88–93. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.204440>
- Scherkl, R., Hashem, A., & Frey, H. H. (1990). Apomorphine-induced emesis in the dog— Routes of administration, efficacy and synergism by naloxone. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 13, 154–158
- Schubiger, M. N., Fichtel, C., & Burkart, J. M. (2020). Validity of Cognitive Tests for Non-human Animals: Pitfalls and Prospects. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01835> ([Sekundární zdroj](#))
- Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), pp.643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Svoboda, M. (2010). *Psychologická diagnostika dospělých* (4th ed.). Praha: Portál. ([Sekundární zdroj](#))
- Sun, N., Mormino, E., Chen, J., Sabuncu, M., & Yeo, B., 2019. Multi-modal latent factor exploration of atrophy, cognitive and tau heterogeneity in Alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116043>.
- Van der Staay, F.J., Arndt, S.S. and Nordquist, R.E. (2009) ‘Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders’, *Behavioral Brain Function*, 5(11). <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-11>
- Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 83,1–16. <https://doi.org/10.1007/BF00427414>. ([Sekundární zdroj: přehledová studie](#))
- Williams, P., McCallum, R., & Reed, M., 1996. Predictive Validity of the Cattell-Horn Gf-Gc Constructs to Achievement. *Assessment*, 3, pp. 43 - 51. <https://doi.org/10.1177/107319119600300105>.
- Woods, S., Delis, D., Scott, J., Kramer, J., & Holdnack, J., 2006. The California Verbal Learning Test--second edition: test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and

alternate forms.. Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists, 21 5, pp. 413-20 . <https://doi.org/10.1016/J.ACN.2006.06.002> .

Yang, Y., Zhang, X., Zhu, Y., Dai, Y., Liu, T., & Wang, Y. (2015). Cognitive impairment in generalized anxiety disorder revealed by event-related potential N270. Neuropsychiatric disease and treatment, 11, 1405–1411. <https://doi.org/10.2147/NDT.S84666> .

Wilson, B. (1993). Ecological validity of neuropsychological assessment: Do neuropsychological indexes predict performance in everyday activities?. Applied & Preventive Psychology, 2, 209-215. [https://doi.org/10.1016/S0962-1849\(05\)80091-5](https://doi.org/10.1016/S0962-1849(05)80091-5) .

Zvěřová, M. (2022). Gerontopsychiatrie v klinické praxi. Praha: Grada Publishing. (Sekundární zdroj)