

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Teoretická a evoluční biologie



**Bc. Anna Babuská**

**Souvislost čichových a kognitivních schopností u seniorů**

Association between olfactory and cognitive abilities in elderly individuals

Diplomová práce

**Školitel: doc. Mgr. Jan Havlíček, Ph.D.**

Praha, 2017

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně, a že jsem uvedla všechnu použitou literaturu a informační zdroje. Tato práce, ani její podstatná část, nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze,

---

Podpis

## **Poděkování:**

Především bych chtěla poděkovat svému školiteli Janu Havlíčkovi. Práci bych těžko dokončila nebýt jeho vstřícného a chápavého postoje. Jsem mu nemírně vděčná za všechnu pozitivní motivaci a za to, že vždycky přesně věděl co říct aby mě povzbudil. Dále bych ráda poděkovala všem kolegům a spolupracovníkům, kteří se podíleli na studii NANOK, a tím umožnili vznik této práce. Mé díky patří samozřejmě také účastníkům studie, kteří nám věnovali svůj čas a úsilí při opakovaném a náročném testování. Dále bych ráda poděkovala své rodině, která mě trpělivě podporovala a poskytovala mi zázemí. Zvláště pak děkuji své babičce, které se podařilo udržet mě na živu i přes veškerá protivenství osudu. Nakonec bych chtěla poděkovat své kamarádce Jarce, která mi pomohla vnést řád do gramatického zmatku, který jsem stvořila.

**Abstrakt:**

Během procesu stárnutí dochází u lidí ke zhoršování mentálních i fyzických schopností. Ani čichové schopnosti nejsou výjimkou. Výrazný pokles čichových schopností byl již před několika desítkami let zaznamenán u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Po nalezení vztahu čichových schopností a kognitivních schopností u pacientů trpících neurodegenerativním onemocněním mozku, byl tento vztah zaznamenán také u zdravých stárnoucích osob. Zdá se, že faktory, které způsobují zhoršování kognice, ovlivňují čichové funkce dříve než samotnou kognici. Z toho důvodu řada studií předpokládá, že pokles čichových schopností by mohl predikovat budoucí pokles kognitivních funkcí.

Na tyto studie jsme navázali výzkumem, který byl realizován v rámci studie NANOK. Testování čichu probíhalo v letech 2014 a 2015. Čich participantů byl vyšetřen pomocí čichového testu Sniffin' Sticks. Kognitivní schopnosti jsme testovali pomocí rozsáhle baterie kognitivních testů. Zpracování dat bylo rozděleno na dvě části. V první části byly testovány vztahy čichové identifikace a diskriminace s úrovní obecných kognitivních funkcí a s úrovní exekutivních funkcí. V druhé části byla testována možnost predikce kognitivních funkcí pomocí testu identifikace a diskriminace.

Výsledky těchto analýz ukázaly, že schopnost čichové identifikace se pojí s úrovní obecné kognice i s úrovní exekutivních schopností, ale schopnost čichové diskriminace se pojí pouze s úrovní obecné kognice. Bylo také prokázáno, že budoucí úroveň kognitivních schopností je možné predikovat pomocí skóre v testu čichové identifikace.

**Klíčová slova:**

čich, identifikace, diskriminace, kognice, exekutivní funkce, stárnutí, predikce kognitivního poklesu

**Abstract:**

During the process of aging, the human mental and physical abilities decline. Olfactory abilities are not an exception. A significant decrease of olfactory capabilities in patients with Parkinson's disease was firstly observed a few decades ago. After the discovery of the relationship between olfactory abilities and cognitive abilities in patients with neurodegenerative disease, the same relationship was also found in healthy aging people. It seems that the factors causing the decline of cognition foremost affect the olfactory functions. A number of studies suggests, that this could lead to a possibility of prediction of the future cognitive decline through the assessment of olfactory decline.

Our research followed the results of these studies as a part of the NANOK study. Testing of the smell abilities was done in 2014 and 2015. Participants were screened with the Sniffin 'Sticks. Cognitive functions were tested with an extensive battery of cognitive tests. The processing of data was divided into two parts. In the first part we tested the olfactory identification and discrimination relationship with the general cognitive abilities and the level of the executive functions. In the second part we tested the possibility of prediction of cognitive functions using the smell identification and discrimination test.

The results of these analyses have shown that the olfactory identification ability relates to the general cognition abilities and the level of the executive function. The ability of smell discrimination was linked only to the general cognitive abilities. It has also been shown that the future level of cognitive abilities can be predicted by olfactory identification scores.

**Keywords:**

sense of smell, identification, discrimination, cognition, executive functions, aging, prediction of cognitive decline

## Obsah

1. Úvod .....	9
2. Literární přehled .....	11
2.1. Věkové změny v čichu .....	11
2.1.1. Druhy čichové percepce.....	11
2.1.2. Stárnutí čichové percepce .....	12
2.1.2.1. Změny v čichové identifikaci .....	16
2.1.2.2. Změny v čichové diskriminaci .....	17
2.1.2.3. Změny v úrovni čichového prahu.....	17
2.2. Kognitivní schopnosti seniorů.....	19
2.2.1. Pozornost .....	20
2.2.2. Psychomotorické tempo.....	21
2.2.3. Paměť .....	22
2.2.3.1. Pracovní paměť.....	23
2.2.4. Vizuospaciální funkce.....	24
2.2.5. Fatické funkce.....	25
2.2.6. Exekutivní funkce .....	25
2.3. Neurodegenerativní onemocnění ve stárnoucí populaci .....	27
2.3.1. Mírná kognitivní porucha .....	27
2.3.2. Alzheimerova choroba.....	28
2.3.3. Parkinsonova choroba.....	30
2.4. Čich, kognitivní schopnosti a neurodegenerativní choroby .....	32
2.4.1. Čich a změny kognitivních schopností během běžného stárnutí .....	32
2.4.2. Čich a neurodegenerativní choroby .....	36
2.4.2.1. Čich a Alzheimerova choroba .....	36
2.4.2.2. Čich a Parkinsonova choroba .....	39
3. Cíle a hypotézy .....	42
3.1. Cíle práce .....	42
3.2. Hypotézy .....	42
4. Metodika.....	44
4.1. Participanti .....	44
4.1.1. Účastníci studie NANOK .....	44
4.1.1.1. Účastníci čichového testování v roce 2014 .....	44
4.1.1.2. Účastníci čichového testování v roce 2015 .....	45
4.2. Design studie .....	45

4.3.	Administrované testy .....	46
4.3.1.	Kognitivní testy.....	46
4.3.1.1.	MoCA (Montreal Cognitive Assessment test) .....	46
4.3.1.2.	MMSE (Mini-Mental State Examination).....	47
4.3.2.	Exekutivní kognitivní prediktor.....	47
4.3.3.	Sniffin' Sticks.....	48
4.3.3.1.	Identifikace .....	49
4.3.3.2.	Diskriminace.....	49
4.3.4.	Dotazník Subjektivní ohodnocení vlastního čichu .....	49
4.3.5.	Dotazník Chemical Sensitivity Scale (CSS).....	49
4.4.	Statistická analýza.....	50
5.	Výsledky.....	52
5.1.	Vztahy v rámci čichových a kognitivních schopností.....	52
5.1.1.	Korelace věku s kognitivními a čichovými schopnostmi .....	53
5.1.2.	Korelace čichových testů .....	55
5.1.3.	Korelace kognitivních testů .....	55
5.1.4.	Čichové a kognitivní rozdíly mezi pohlavími.....	56
5.1.5.	Vliv vzdělání na čichové a kognitivní testy.....	57
5.2.	Průřezové studie vztahu čichových schopností s úrovní kognitivních schopností. ...	58
5.2.1.	Průřezové studie z roku 2014.....	58
5.2.1.1.	Korelace čichových a kognitivních schopností v roce 2014 .....	58
5.2.1.2.	Vliv čichových schopností v roce 2014 na hodnoty EKP v roce 2014 .....	59
5.2.1.3.	Vliv čichových schopností na výsledky v testu MoCA v roce 2014.....	60
5.2.2.	Průřezové studie z roku 2015.....	61
5.2.2.1.	Korelace čichových a kognitivních schopností v roce 2015 .....	61
5.2.2.2.	Vliv čichových schopností na hodnoty EKP v roce 2015 .....	62
5.2.2.3.	Vliv čichových schopností na výsledky v testu MoCA v roce 2015.....	63
5.3.	Vztah čichových schopností v 1. roce studie s úrovní kognitivních schopností v 2. roce studie .....	64
5.3.1.	Korelace čichových schopností v roce 2014 a kognitivních schopností v roce 2015 .....	64
5.3.2.	Vliv čichových schopností v roce 2014 na hodnoty EKP v roce 2015.....	65
5.3.3.	Vliv čichových schopností v roce 2014 na výsledky testu MoCA v roce 2015 .....	66
6.	Diskuze.....	68
6.1.	Změny čichu a kognice spojené se stárnutím.....	68
6.2.	Souvislost čichu a kognice: Transverzální výsledky .....	69

6.2.1.	Identifikace .....	69
6.2.2.	Diskriminace .....	71
6.2.3.	Predikce úrovně kognitivních schopností pomocí čichových funkcí .....	72
6.2.4.	Limity studie a další směřování .....	73
7.	Závěr.....	75
8.	Seznam literatury.....	76



**Seznam zkratk:**

EKP - Exekutivní kognitivní prediktor

MoCA - Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment)

MMSE - Krátký test kognitivních funkcí (Mini Mental State Examination)

MCI - Mírná kognitivní porucha (Mild Cognitive Impairment)

CSS - Dotazník čichové iritability (Chemical Sensitivity Scale)

## 1. Úvod

Stárnutí je fyziologický proces, týkající se každého z nás. Během stárnutí se lidské tělo mění a tyto změny se nevyhýbají ani lidským smyslům. Za stárnutí smyslů nejsou zodpovědné pouze změny v perifériích, tedy změny funkčnosti samotných smyslových orgánů, ale také změny v kognitivních funkcích projevující se během zpracovávání smyslových podnětů. V této souvislosti je dopřáváno mnoho pozornosti zraku nebo sluchu a čich je spíše opomíjeným smyslem. Přesto však stále více výzkumů ukazuje, jak významnou roli čich v lidském životě hraje. Čich nám umožňuje vnímat příjemné podněty, varuje nás při ohrožení škodlivými látkami nebo zkaženými potravinami a hraje také významnou roli v mezilidské komunikaci. I z těchto důvodů skrývá výzkum stárnutí čichu mnoho potenciálu. Cílem této diplomové práce nebylo pouze probrat samotné stárnutí čichu. Ale především přispět k lepšímu poznání mechanismů stojících za procesem stárnutí pomocí výzkumu souvislostí stárnutí čichu se změnami kognitivních schopností ve stáří. Lepší poznání právě této souvislosti, která byla již dříve v literatuře popsána, může mít v budoucnu významný přínos mimo jiné pro lékařskou praxi. Změny v čichových funkcích by totiž mohly být prediktorem rozvoje některých neurodegenerativních chorob.

První kapitola literárního přehledu popisuje problematiku stárnutí čichu. V druhé kapitole se zabývám jak přirozeným stárnutím kognice, tak patologickými změnami způsobených Alzheimerovou a Parkinsonovou chorobou. Prostor patologickým změnám kognice věnuji proto, že vztah čichu a kognice, dvou zdánlivě nesouvisejících lidských schopností, byl poprvé zaznamenán právě při výzkumu neurodegenerativních chorob postihujících osoby staršího věku. V poslední kapitole literárního přehledu představuji dosavadní výzkumy vztahu čichu a kognice, a to jak u osob zdravých, tak u osob nemocných. Problematika, o které ve své práci pojednávám je velice komplexní, bylo tedy nutné omezit některá témata, aby výsledný text nebyl příliš rozptýlený. Z toho důvodu se neurologické podstatě jevů a chorob, o kterých pojednávám, věnuji jen okrajově.

Empirická část mé diplomové práce je založena na výzkumu, který byl proveden v rámci rozsáhlé longitudinální Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK). Účastníci této studie pocházeli z 12 krajů České republiky. Já osobně jsem se zapojila do sběru dat v rámci Prahy. Participanti byly testováni pomocí rozsáhlé baterie kognitivních testů a pomocí čichového testu Sniffin' Sticks. Pomocí tohoto testu byla u participantů sledována schopnost čichové diskriminace a čichové identifikace. Tyto dvě čichové funkce byly zvoleny především kvůli tomu, že správná diskriminaci i identifikace

pachu vyžaduje výrazné kognitivní zpracování. V rámci studie NANOK mohla být také poprvé vyzkoušena česká varianta Dotazníku čichové iritability (CSS) kterou jsem vyvinula s pomocí kolegů v rámci přípravy na tuto práci. Vzhledem k objemu získaných dat přesahovalo jejich zpracování rozsah mé diplomové práce. Některá tedy nebyla použita. Do této skupiny patří také data získaná pomocí Dotazníku čichové iritability, přesto však jsou přínosem pro výzkumný tým.

## 2. Literární přehled

### 2.1. Věkové změny v čichu

#### 2.1.1. *Druhy čichové percepce*

Mezi jednotlivé čichové funkce a atributy, které můžeme sledovat v závislosti na čichových podnětech, patří čichová iritabilita, hedonicita, čichová habituace, čichová paměť, čichová diskriminace a identifikace nebo sensitivita čichu. Čichová sensitivita je určena výškou čichového prahu, tedy nejnižší koncentrací pachu, kterou osoba cítí. Dále můžeme určit citlivost k intenzitě pachu v nadprahové koncentraci. Tyto atributy je možno testovat jednotlivými testy. Většina čichových testů se zaměřuje na jednu nebo několik čichových funkcí. Přesto ale testy nemohou izolovat jednotlivé atributy čichových funkcí, vzhledem k tomu, že většina z nich sdílí společný zdroj variability (Cain a Stevens, 1989; Doty et al., 1994). Výjimku tvoří pouze hedonicita a nadprahová sensitivita, tyto dva okruhy se zdají být nezávislé na ostatních, mají ale vliv na odvozenější čichové funkce (Doty et al., 1994; Konstantinidis et al., 2006). Mezi zmíněné testy patří test čichového prahu, test nadprahové senzitivity, test iritability, test hedonicity, test čichové paměti, test olfaktorické adaptace, test identifikace pachu a test diskriminace pachu (Cain a Stevens, 1989; Doty et al., 1994). Posouzení hedonicity vyžaduje jen nízkou úroveň kognitivního zpracování. Hedonický náboj pachu ovlivňuje způsob, jakým se mění skóre v jeho identifikaci během života. Schopnost identifikovat příjemné nebo neutrální pachy během života klesá, identifikace nepříjemných pachů věkem ovlivněna není. Vysvětlením této skutečnosti může být evoluční zvýhodnění jedinců, kteří dokáží identifikovat nebezpečné nebo nechutné pachy během celého života (Konstantinidis et al., 2006). Doty považuje čichovou percepci za multidimenzionální funkci, kde čichové testy měří uměle vybrané oblasti celku. Dle jeho teorie nelze jednotlivé elementy čichu považovat za separátní součásti (Doty et al., 1994). Tyto umělé okruhy se mohou nacházet v hierarchii a poškození v některém z bazálnějších okruhů se může projevit v testech dalších schopností, přestože ony samy poškozeny nejsou (Cain a Stevens, 1989; Doty et al., 1994). Jako příklad může posloužit uvažované ovlivnění čichové paměti zvýšením čichového prahu, nebo souvislost identifikace pachů s čichovou pamětí. Tato souvislost je dobře doložená u dětí. Děti vykazují nižší skóre v identifikaci pachů, toto nižší skóre je způsobeno nedostatkem sematického materiálu a tím, že se malé děti během svého života zatím setkaly s menším množstvím pachů než dospělí. Neukazují ale nedostatky v čichové funkci samotné (Lehrner et al., 1999b). Některé oblasti čichu této hierarchii zcela nepodléhají. Kupříkladu ani výraznější zvýšení čichového prahu se neprojevuje na komplexnějších čichových funkcích. Nepřítomnost vlivu zvýšení čichového

prahu je dobře doložená například u diskriminace (Hummel et al., 2003; Hummel et al., 2007; Larsson et al., 2009).

Čichovou paměť můžeme rozdělit na schopnost rozpoznávat povědomé pachy, a na schopnost zapamatovat si a poté si vybavit specifický pach. První druh čichové paměti, který se někdy označuje jako percepční nebo implicitní čichová paměť, spočívá ve schopnosti označit pach, který participant už dříve cítil. Tento druh čichové paměti není příliš ovlivněn věkem ani pohlavím (Choudhury et al., 2003). Druhý typ čichové paměti, tedy explicitní vzpomínka na pach, je základní součástí čichové identifikace (Choudhury et al., 2003; Lehrner et al., 1999a). Vytvoření čichové vzpomínky vyžaduje schopnost pach rozeznat, a uložit ho do paměti spolu s jeho označením. Vytvoření i znovu-vybavení čichové vzpomínky z paměti je komplexní proces, který využívá informace uložené v sémantické i epizodické paměti (Nordin a Murphy, 1998), a je závislý na sémantickém zpracování podnětu (Murphy et al., 1991).

Pachová všímavost (odor awareness) je schopnost uvědomit si přítomnost pachu v prostředí (Demattè et al., 2011). Jedná se o míru pozornosti, kterou osoba věnuje jednotlivým čichovým stimulům, které vybírá z množství podnětů ve svém prostředí (Smeets et al., 2008). Identifikace pachu označuje proces rozpoznání a pojmenování pachu v nadprahové koncentraci. Tato schopnost vyžaduje určitou míru mentálního zpracování, jelikož jsou k ní zapotřebí sémantické znalosti a jejich propojení s podnětem (Lehrner et al., 1999a).

Prah určuje nejnížší (prahovou) koncentraci pachu, kterou je participant schopen cítit. Určuje se pro různé chemické podněty, například mentol, n-butanol, pyridin nebo ethylmerkaptan (ethylthiol) přidávaný do LPG jako varovná zapáchající látka (Cain a Stevens, 1989; Cain a Gent, 1991; Elsner, 2001; Hummel et al., 1997; Nordin et al., 2012).

Diskriminace je schopnost odlišit od sebe jednotlivé pachy bez nutnosti pachu rozpoznat nebo pojmenovat. Při diskriminaci pachu hraje určení důležitější roli než u čichového prahu nebo identifikace. Při opakovaném testování mají první a druhý test relativně nízkou korelaci a ve druhém testu participant dosahují lepších výsledků (Hummel et al., 1997). Na rozdíl od identifikace není diskriminace příliš ovlivňována kognitivními vlivy. Úspěšnost v diskriminaci je ale značně ovlivněna tím, zdali se participant s pachy již setkal nebo je cítí poprvé (Elsner, 2001; de Wijk a Cain, 1994). Dosažené skóre je také vyšší pokud mají participant k dispozici názvy pachu, které se při testování budou užívat (de Wijk a Cain, 1994).

### 2.1.2. *Stárnutí čichové percepce*

Schopnost vnímat pachy klesá s přibývajícím věkem. Vliv věku na čich se liší mezi jednotlivými čichovými schopnostmi, mezi pohlavími, a také je rozdílný u různých pachových

podnětů (Doty et al., 1984; Hummel et al., 1997; Hummel et al., 2007; Landis et al., 2004; Lehrner et al., 1999b; Wysocki a Gilbert, 1989). Idiopatická ztráta čichových schopností spojená s pokročilým věkem se nazývá presbiosmia (Mackay-Sim, 2006). Pokles čichových schopností můžeme pozorovat po 55. roce života (Doty et al., 1984; Murphy et al., 2002; Hummel et al., 2007). Dle některých studií ho lze zaznamenat již v 5. dekádě života (Cain a Gent, 1991; Choudhury et al., 2003). Zhoršení čichových funkcí u zdravé, nemedikované populace nekuřáků v tomto věku je menší, než u skupiny osob nemocných, užívajících léky a kouřících tabák.

Průzkumy, ve kterých svůj čich hodnotili sami testovaní (self-reported) ukázaly, že 40% osob, které trpí chronickými problémy s čichem je starších 65ti let. Prevalence čichových problémů nahlášených participanty výzkumů stoupá exponenciálně s přibývajícím věkem (Hoffman et al., 1998; Schubert et al., 2011). Participanti, kteří označili svůj čich jako průměrný, měli horší výsledky čichových testů než ti, jež ho označili za lepší než průměrný. Participanti, kteří svůj čich označili za horší, než normální dosáhli nižšího skóre (Brämerson et al., 2004). Sebe-hodnocení čichu však není spolehlivá metoda výzkumu čichových poruch, a to tím méně čím starší participant je (Murphy et al., 2002; Nordin et al., 2004). Obecně lidé vykazují nízkou přesnost, pokud mají ohodnotit své čichové schopnosti (Murphy et al., 2002). Prevalence poškození čichu u objektivních čichových testů dosahuje výrazně vyšších hodnot, než jsou ty, které byly zjištěny pomocí self-reported testů. Tato skutečnost naznačuje, že si buď většina osob s poškozeným čichem svého postižení není vědoma, nebo ho nepovažují za závažné, dokud není výrazně vyvinuté (Brämerson et al., 2004; Murphy et al., 2002). Při posuzování vlastních čichových schopností se objektivním hodnotám nejvíce přibližují osoby bez nasálních obtíží, dlouhodobé medikace, nekuřáci a lidé patřící do věkové skupiny mezi 15. a 40. rokem života (Mackay-Sim et al., 2006; Sorokowska et al., 2015). Avšak ani na jejich hodnocení není možné se spoléhat. Studie, které se zúčastnili zdraví mladí participanti, zjistila, že sebehodnocení čichu odráží spíše úroveň průchodnosti nasální oblasti dýchacích cest, než čichové schopnosti. Jedním z důvodů proč participanti nejsou schopni svůj čich ohodnotit, může být velmi malá pozornost, která je v běžném životě čichu věnována. Dokladem pro to je skutečnost, že pokud měli participanti ohodnotit svůj čich až po provedení čichových testů (bez znalosti svých výsledku) odpovědi signifikantně korelovaly s reálnou úrovní jejich čichových schopností (Landis et al., 2003). Reliabilita sebe-hodnocení čichu je ovlivněna nejen zdravotním stavem participanta. Do některých čichových funkcí značně zasahují také případná kognitivní postižení. Participant si jich nemusí být vědom, nebo si nemusí uvědomovat, nakolik

ovlivňují některé jeho čichové funkce. Tato skutečnost poté může způsobit přeceňování vlastních čichových schopností (Nordin et al., 2004).

Výsledky testů objektivně hodnotících jednotlivé složky čichu ukazují, že 19% lidí z celkové populace trpí nějakým poškozením čichu (Brämerson et al., 2004). Ve věkové skupině nad 53 let stoupá tato hodnota na 24,5% osob, nebo až 32,9% podle dalšího výzkumu (Brämerson et al., 2004; Murphy et al., 2002). Mezi 60. a 80. rokem života trpí 60% osob závažným poškozením čichu a čtvrtina je funkčně anosmických (Doty et al., 1984; Lehrner et al., 1999b; Markovic et al., 2007). Funkční anosmie je takovou úrovní poruchy čichu, při které pacient dosáhne při testování pomocí Sniffin' sticks DTI skóre (souhrnného skóre z testu čichového prahu, čichové diskriminace a identifikace) 15 nebo nižší (Kobal et al. 2000). Také prevalence anosmie se zvyšuje s věkem (Brämerson et al., 2004). Po 80. roce života je funkčně anosmická polovina populace a 80% osob trpí výraznou čichovou nedostatečností (Doty et al., 1984).

Čich se u obou pohlaví vyvíjí během života rozdílně. Mezipohlavní rozdíly, pokud jsou prokázány, ukazují, že ženy mají lepší čichové schopnosti než muži (Brand & Millot, 2001; Hummel et al., 1997; Mackay-Sim et al., 2006). Tento rozdíl začíná být znatelný ve středním věku a podle některých studií se během stárnutí prohlubuje (Hummel et al., 2007). Pokles čichových funkcí nastává u mužů dříve než u žen (Doty et al., 1984). Mezipohlavní rozdíly jsou viditelné i na jednotlivých čichových testech. Ženy přesněji identifikují pachy v každém věku, včetně prepubertálního (Doty et al., 1984; Landis et al., 2004). Pokles skóre identifikace začíná pro muže již po 55. roce, pro ženy až po 75. roce (Ship et al., 1996). Mezipohlavní rozdíl v identifikaci se během stárnutí postupně snižuje, ale zcela mizí až po 80. roce života (Larsson et al., 2004). V mnohých případech však není signifikantní vliv pohlaví na vývoj schopností identifikace během věku nalezen vůbec (Bramerson et al., 2004; Konstantinidis et al., 2006; Sorokowska et al., 2015). Stejně tak nejsou známy mezipohlavní rozdíly ve vývoji skóre čichového prahu a diskriminace během lidského života (Kaneda et al., 2000). Pohlaví nesouvisí s prevalencí anosmie (Bramerson et al., 2004). Ženy svůj čich hodnotí kladněji během celého života, největší mezipohlavní rozdíl nastává v období po 40. roce života. Mužské hodnocení vlastních čichových schopností si udržuje během života stálou klesající tendenci (Wysocki & Gilbert, 1989). Muži vykazují vyšší prevalenci poškození čichu než ženy, a to ve všech věkových skupinách (Murphy et al., 2002). Výsledky testování seniorů v pětiletých kohortách však ukázaly, že incidence poškození čichu je stejná u mužů i žen. Zdá se tedy, že prevalence poškození čichu je u mužů vyšší proto, že se poškození v mužské populaci objevuje v nižším věku (Schubert et al., 2011).

Věk ovlivňuje také čichovou paměť, toto ovlivnění se ale týká pouze explicitní čichové paměti; v implicitní paměti (označení povědomých pachů) dosahují senioři stejných výsledků jako ostatní věkové skupiny (Lehrner et al., 1999a; Lehrner et al., 1999b). Ovlivnění explicitní čichové paměti se týká jak dlouhodobé, tak krátkodobé paměti (Murphy et al., 1991; Nordin & Murphy, 1998). Pokles ve výkonu čichové paměti začíná mezi 40. a 50. rokem života (Choudhury et al., 2003). Zhoršení v této oblasti je zapříčiněno sníženou schopností mentálně zpracovat sémantickou informaci, ale pravděpodobně také sníženou schopností odlišovat mezi sebou jednotlivé pachy (diskriminace). Díky zhoršení ve schopnostech diskriminace pachů mohou účastníci při testech označovat pachy nové jako pachy již známé, protože je od sebe nedokáží dostatečně odlišit. V takovém případě nemusí být nízké skóre způsobeno poškozením čichové paměti (Larsson & Bäckman, 1993; Lehrner et al., 1999a; Lehrner et al., 1999b; Nordin & Murphy, 1998).

Vývoj hédonického hodnocení pachů v závislosti na věku je specifický pro každý druh pachu (Markovic et al., 2007; Wysocki & Gilbert, 1989). V průměrném hédonickém hodnocení pachu během života existuje trend posunu hédonicity k příjemnějšímu hodnocení pachu během stárnutí. Tento posun je znatelný již po 40. roce života (Markovic et al., 2007). V některých případech byl ale zaznamenán až výrazně později - po 75. roce života (Larsson et al., 2009). V některých studiích nebyla změna průměrného hédonického hodnocení pachů s věkem prokázána vůbec (Wysocki & Gilbert, 1989). Tyto nejednoznačné výsledky mohou být způsobeny odlišným vývojem vnímání příjemných a nepříjemných pachů. Při jejich separátní analýze byl nalezen pokles hédonického hodnocení s věkem pouze u příjemných pachů (Joussain et al., 2013). Pociťovanou příjemnost může také ovlivnit předchozí vystavení hodnocenému pachu. Toto ovlivnění se projevuje u mladých lidí posunem hédonicity směrem k neutrálnímu hodnocení. U osob nad 65 let však vliv opakovaného vystavení čichovému stimulu zjištěn nebyl (Murphy, 1983).

Podobně jako u hédonicity nepanuje obecný souhlas v tom, zda se s věkem mění pociťovaná intenzita pachu. V některých případech byl doložen pozvolný a stabilní pokles vnímání intenzity pachu (Larsson et al., 2009; Wysocki & Gilbert, 1989). V jiných případech nebyl pozorován žádný vztah věku a hodnocení intenzity (Hummel et al., 1998; Markovic et al., 2007). Při detailnějším průzkumu hodnocení intenzity jednotlivých pachů můžeme pozorovat její změnu v závislosti na věku hodnotitele u specifických pachů. Při testování 16 odlišných pachů byl pokles pociťované intenzity zaznamenán u tří z nich, a to vůně citronu, ryby a česneku (Markovic et al., 2007). Pokles omezený jen na určité pachy by mohl vysvětlit rozporuplné nálezy studií.



Pachová iritabilita během života klesá (Larsson et al., 2009). U pachové všímavosti je vývoj opačný. V testu úrovně pozornosti věnované pachům ve svém okolí dosáhli lidé mladší 30 let nižšího skóre, než skupina lidí mezi 31 a 60 lety. Větší pozornost, kterou starší lidé věnují čichovým podnětům, můžeme vysvětlit buďto jako přizpůsobení ke snížené citlivosti k pachům, nebo jako následek větší zkušenosti s různými pachy, která jim umožňuje snáze si uvědomit jejich existenci (Demattè et al., 2011).

#### 2.1.2.1. Změny v čichové identifikaci

Vývoj čichové identifikace během stárnutí není stabilní, ale má rozdílný charakter v jednotlivých etapách lidského života. Schopnost čichové identifikace se nejprve od dětství do dospělosti zlepšuje (Lehrner et al., 1999b; Sorokowska et al., 2015). Mezi 20. a 40. rokem života dosahují lidé nejlepšího skóre. Po relativně stabilním období mladší dospělosti začíná schopnost identifikace klesat. Tento pokles můžeme zaznamenat v průřezových i longitudinálních studiích (Doty et al., 1984; Ship et al., 1996). Charakter poklesu schopnosti identifikovat pachy se mezi různými výzkumy liší. Některé výzkumy našly spíše mírný pokles během dospělosti následovaný jeho akcelerací po 60tém roce života a výrazným zhoršením čichové identifikace po 80tém roce života (Doty et al., 1984; Lehrner et al., 1999b; Markovic et al., 2007; Sorokowska et al., 2015). V jiném případě byl zaznamenán stabilní lineární pokles skóre v identifikaci během celého dospělého života (Larsson et al., 2004). U seniorů skóre čichové identifikace klesá i bez přítomnosti zdravotních problémů nebo předepsané medikace (Ship et al., 1996). Pokles v identifikaci nastává jak v případě, že je identifikace prováděna bez nápovědy, tak v případě, že je k identifikovanému pachu poskytnuto několik možností k výběru správné odpovědi (Doty et al., 1984; Larsson, 1997).

Vývoj schopnosti identifikovat čichové podněty je značně specifický pro každý pach (Wysocki & Gilbert, 1989), a ovlivňuje ho také hédonický náboj pachu. Identifikace pachů obecně vnímaných jako příjemné je výrazně citlivá k vlivu věku, naopak pachy vnímané jako nepříjemné jsou identifikovány stejně dobře bez ohledu na věk účastníka. Tento rozdíl je přisuzován důležitosti nepříjemných pachů pro zdraví a život člověka jako varovných signálů před nebezpečím. Na uchování schopnosti identifikovat tyto pachy je vyvíjen výraznější tlak, než v případě schopnosti identifikace pachů příjemných (Konstantinidis et al., 2006).

### 2.1.2.2. Změny v čichové diskriminaci

Stejně jako další čichové funkce i schopnost diskriminace pachů od mladé dospělosti s přibývajícím věkem klesá (Kaneda et al., 2000; Markovic et al., 2007). Horší čichová diskriminace byla pozorována u seniorů ve věkové skupině 72 až 78 let oproti skupině mladých dospělých ve věku od 19 do 25 let (Schiffman & Pasternak, 1979). Pokles schopnosti diskriminace se ale projevil již u skupiny osob ve věku 45 až 65 let (oproti skupině osob 18-30 let) (Hulshoff Pol et al., 2000). Tyto výsledky nacházíme, i pokud je čichová diskriminace testována na směsí pachů, místo na jednotlivých vůních. Tímto způsobem testování se výsledný test více blíží povaze, ve které se pachy vyskytují v přirozeném prostředí. Při testování pomocí vonných směsí se celkový počet správných odpovědí skupiny mladých lidí (21-40 let) a skupiny seniorů (59-75 let) signifikantně lišil ve prospěch mladší skupiny (Kaneda et al., 2000). Výkon starších osob je také ovlivněn délkou testování. Skóre diskriminace se u těchto participantů signifikantně zhoršilo s prodloužením doby testování. U mladších osob tento efekt nebyl pozorován (Hulshoff Pol et al., 2000). Tento efekt je patrně důsledkem snížené schopnosti udržet pozornost u seniorů. Míru úspěšnosti diskriminace pachů u seniorů ovlivňuje také druh pachu, který je při testování použit, například z jedlých surovin senioři nejlépe identifikují pach ovoce (Schiffman & Pasternak, 1979).

### 2.1.2.3. Změny v úrovni čichového prahu

Výrazněji než ostatní atributy čichových schopností je věkem ovlivněn čichový práh (Hummel et al., 2007). Čichový práh se značně liší mezi jednotlivými subjekty a tato variabilita u starších osob stoupá (Stevens & Dadarwala, 1993). S věkem se také mění průměrná výška čichového prahu. Stejně jako u jiných čichových schopností v této oblasti čichu pozorujeme postupný pokles schopností. V tomto případě jde o zvyšování úrovně koncentrace pachu, nad kterou je participant schopen detekovat podnět (Kaneda et al., 2000; Murphy, 1983; Stevens & Cain, 1987). Pro pach mentolu potřebovali senioři nad 65 let v porovnání s mladými dospělými do 26 let věku dvojnásobnou koncentraci, aby byli schopni jej zaznamenat. Mentol však dráždí jak čichové buňky, tak trojklanný nerv. Citlivost trojklanného nervu v oblasti nasální dutiny se s věkem také snižuje, ale pokles je mírnější než citlivost prokázaná pro odoranty dráždicí jen čichové buňky (Frasnelli & Hummel, 2003; Murphy, 1983). Pravděpodobně proto pozorujeme pro odoranty dráždicí pouze čichový epitel výraznější zvýšení čichového prahu. U těchto stimulů je rozdíl v úrovni čichového prahu osob nad 65 let a osob pod 30 let je jeden až dva řády (Cain & Gent, 1991; Stevens & Dadarwala, 1993). Pokles sensitivity (tedy růst čichového prahu) je během lidského života stabilní, případně vykazuje výraznější zhoršení po 40. roce

života. Výrazně se čichový práh zvyšuje během osmé dekády lidského života (Cain & Gent, 1991; Lehrner et al., 1999b; Markovic et al., 2007). Tento průběh poklesu čichové sensitivity neplatí pro takzvané “úspěšně zestárlé” osoby, tedy seniory mentálně i fyzicky zdravé a vitální. Statisticky signifikantní rozdíly v čichovém práhu těchto seniorů a čichového práhu mladých dospělých nebyly nalezeny. Tyto výsledky naznačují, že zvýšení čichového práhu není prostým důsledkem vysokého věku, ale že se na jeho zvýšení podílejí jiné faktory související se stárnutím, například onemocnění a jejich medikace, či pokles kognitivních schopností (Nordin et al., 2012).

Vliv věku na výšku čichového práhu je lépe pozorovatelný provádí-li se několik opakovaných čichových měření (Stevens & Dadarwala, 1993). Ve výsledcích takto designované studii provedené ve skupině osob ve věku 22 až 59 let bylo možné vysvětlit věkem a na něm závislých faktorech polovinu variability v úrovni čichového práhu. Bez opakovaného testování by úroveň vysvětlitelné variability dosáhla pouhých 15 procent (Cain & Gent, 1991). Stejných výsledků bylo dosaženo, ať již opakovaná měření následovala krátce po sobě jen s krátkými přestávkami, nebo byla rozdělena do několika po sobě jdoucích dní. Důvodem proč se při provedení opakovaných čichových testů projeví věkové rozdíly výrazněji, může být značná vnitrosubjektová variabilita čichového práhu (Stevens & Dadarwala, 1993). Při opakovaném testování čichového práhu seniorů se při druhém testování čichový práh snižuje. Tento výsledek naznačuje schopnost seniorů, do určité míry trénovat čichový práh (Hummel et al., 1997).

## 2.2. Kognitivní schopnosti seniorů

Proces stárnutí kognice vykazuje v rámci populace velkou heterogenitu, a to co se týče rychlosti, tak i charakteru stárnutí. (Wilson et al., 2002). Studie, které testovaly rozdíly ve způsobu kognitivního stárnutí u jednotlivých jedinců, mohly z výsledků testovaného populačního vzorku vyvodit existenci několika podskupin, z nichž každá stárla určitým specifickým stylem (Mitrushina et al., 1995; Ylikoski et al., 1999). Ylikoski našel pět odlišných profilů kognitivního stárnutí. První skupina vykazovala nadprůměrné kognitivní schopnosti ve své věkové skupině, typické pro ní bylo vyšší vzdělání a aktivní styl života. Naopak pátá skupina inklinovala k nízkým výsledkům kognitivních testů. U 54% osob v páté skupině byla diagnostikována mírná kognitivní porucha. Pátá skupina byla tedy očividně značně riziková a sdružovala osoby s rozvíjející se demencí. Tyto podskupiny vznikají z přirozené heterogenity populace. Heterogenita uvnitř věkových kohort stoupá s tím, čím víc se starší osoby sdružují. Vzniklé skupiny jsou ovšem vytvořené uměle (Ylikoski et al., 1999). Zdá se, že podkladem pro vznik skupiny osob s odlišným charakterem stárnutí může být míra postižení jedinců různými nemocemi, jejichž výskyt je hojnější ve vyšším věku. Jedná se například o neurodegenerativní onemocnění nebo choroby oběhového systému (Chengxuan et al., 2007; Fried, 2000; North & Sinclair, 2012). Heterogenita pozorovatelná ve stárnoucí populaci podle některých autorů dokazuje, že pokles kognitivních funkcí není přirozená součást stárnutí, ale spíše následek kumulace poruch a onemocnění, která se ve stáří častěji vyskytují (Piguet et al., 2002; Wilson et al., 2002). Jako přirozené stárnutí chápeme změny, které nastávají v těle jako následek ubíhání času, nikoli jako následek patologických změn způsobených onemocněním nebo zraněním (Bowen & Atwood; 2004). K názoru, že zhoršování kognice není součástí stárnutí, přispívají i výzkumy prováděné na “úspěšně zestárlých” seniorech, kde nenacházíme očekávaný pokles kognitivních funkcí, který je zřejmý v testech probíhajících na vzorku běžné populace (Singh-Manoux et al., 2012). Van Gorp a kolegové (1990) například při testování populace zdravých seniorů nenašli s věkem související pokles výkonu v oblasti verbální a neverbální paměti. Prokazatelné bylo pouze zhoršování psychomotorického tempa.

V případech, kdy se testování zaměřuje na vývoj v rámci jednotlivých kognitivních domén, platí, že počáteční úroveň schopnosti v rámci domény nekoreluje s mírou změny v této doméně během stárnutí. Úroveň změny v různých kognitivních oblastech u jednoho jedince spolu ale obvykle korelují. Tyto výsledky podporují předpoklad, že kognitivní pokles má specifický charakter pro každého jedince (Wilson et al., 2002). I přesto, že stárnutí kognice má

v rámci populace značně heterogenní charakter, můžeme u jednotlivých kognitivních domén sledovat specifický průběh tohoto procesu.

Mezi základní kognitivní funkce patří paměť, vizuospeciální funkce, fatické funkce, pozornost, pracovní paměť a exekutivní funkce. Tyto kognitivní domény můžeme dále dělit na jednotlivé procesy probíhající v rámci jejich fungování a specifikovat detailněji součásti těchto procesů (Nikolai et al. 2016). V dalších několika kapitolách budou jednotlivé funkce stručně charakterizovány, budou popsány jejich změny během stárnutí a testy, kterými je možno je zkoumat.

### 2.2.1. *Pozornost*

Aby mohly kognitivní procesy správně fungovat, je nutné pečlivě vybírat vstupní podněty, se kterými budou pracovat. Procesy, které umožňují zaměřit soustředění na určitou informaci (nebo skupinu informací) zastřešuje pozornost. Pozornost zasahuje svou činností do velké části dalších kognitivních funkcí (Glisky et al., 2007). V rámci pozornosti můžeme odlišit dva aspekty, z nichž každý má v procesu udržení pozornosti jinou funkci. Jedná se o rozptýlenou pozornost a selektivní pozornost. Rozptýlená pozornost umožňuje zároveň zpracovávat dva nebo více zdrojů informací, a také střídat zdroje informace, prováděné úkony nebo přecházet plynule z jednoho na druhý (Glisky et al., 2007; Kramer & Madden, 2011). Selektivní pozornost umožňuje udržet pozornost na relevantní cíl, zatímco jiné irelevantní aspekty prostředí jsou ignorovány. Jedná se o velmi dynamický proces, protože relevance informací přicházejících z prostředí musí být neustále přehodnocována (Gazzaley & Nobre, 2012; Kramer & Madden, 2011). Při procesu zaměření a udržení pozornosti jsou inhibovány informace, které byly zhodnoceny jako irelevantní, je zvyšována citlivost k sensorickým signálům z vybraných míst nebo udržování stavu ostražitosti při dlouhotrvajícím úkolu (Glisky et al., 2007; Madden et al., 2004). Výběr relevantních informací může probíhat cestou vědomého vyhledávání podnětů v prostředí (Top-down pozornost). Nebo naopak může být pozornost ke stimulu přivedena nezávisle na vůli pozorovatele. To se stane, pokud se v prostředí objeví nový nebo nečekaný podnět (Bottom-up pozornost) (Kramer & Madden, 2011; Madden et al., 2004).

Během stárnutí dochází k snižování efektivitu v oblasti Bottom-up řízené pozornosti (Madden et al., 2007; Madden & Langley, 2003). Možným důvodem se zdá být snižování schopnosti inhibice se vzrůstajícím věkem. To vede k obtížím v ignorování nežádoucích informací (Kramer et al., 1994). Top-down řízená pozornost se s věkem nesnižuje. Ve stáří naopak získává větší úlohu, vynahrazuje nedostatek inhibičních schopností a více se účastní

kognitivních procesů (Madden et al., 2007; Madden & Langley, 2003). Vyšší věk je také spojen se snížením výkonu při práci v podmínkách rozptýlené pozornosti, tedy při takzvaném multi-taskingu. Při práci na dvou úlohách zároveň se u seniorů projeví nedostatky buď na obou úkolech, nebo v některých případech pouze na druhém úkolu (Whiting & Smith, 1997). Mnohé nedostatky v pozornosti, které můžeme pozorovat při testování seniorů, jsou způsobeny snižováním rychlosti kognitivního zpracování nebo poškozením v oblasti exekutivních funkcí (Kramer et al., 1994; Madden et al., 2007; Madden & Langley, 2003).

Testy kognice se nejčastěji zaměřují na selektivní pozornost. Jedním z testů zkoumajících selektivní pozornost je česká varianta Viktoria Stroop Testu takzvaný Pražský Stroopův test. Dalším používaným testem je Test cesty (Bezdicek et al., 2012; Bezdicek et al., 2015; Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016; Spreen & Strauss, 1998).

### 2.2.2. *Psychomotorické tempo*

Další oblastí, která je testována v rámci zmíněných testů, je psychomotorické tempo, jež se projevuje v rychlosti zpracování úloh s měřeným časem nebo množstvím provedených úkonů v úlohách s časovým limitem. Jedná se jak o rychlost motorických reakcí, tak o tempo jakým jsou prováděny kognitivní procesy (Harada et al., 2013; Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016). Psychomotorická rychlost se projevuje ve všech dalších kognitivních doménách. Má výrazný vliv i na všechny druhy paměti (Park et al., 2002).

Rychlost kognitivního zpracování je jednou z kognitivních oblastí, které jsou nejcitlivější ke změnám během stárnutí. Snížení rychlosti se u seniorů projevuje téměř ve všech kognitivních úlohách (Park et al., 2002; Salthouse, 2010; Wecker et al., 2000). Nejvýraznější pokles výkonu v této oblasti byl zaznamenán po 70. roce života, začínající změny byly ale nalezeny již ve třetí dekádě života (Salthouse, 2010; Van Gorp et al., 1990; Whiting & Smith, 1997). Faktor tempa kognitivního zpracování se uplatňuje při testování velké části dalších kognitivních domén a ovlivňuje tak výkon v testech zaměřených na jiné kognitivní oblasti. Pokles rychlosti kognitivních procesů v rámci různých domén se liší, je například mnohem výraznější u vizuálně prostorových úkolů než u verbálních úkolů (Harada et al., 2013; Van Gorp et al., 1990).

Psychomotorické tempo je testováno prostřednictvím jednotlivých částí testů primárně zaměřených na jiné kognitivní funkce. Jedná se o první část Testu cesty (TMT A), nebo první dvě části Pražského Stroopova testu (barevné body a slova). Úroveň psychomotorického tempa je možné také zjistit v rámci subtestu Kódování symbolů z Wechslerovy škály inteligence pro dospělé, třetí revize (Nikolai et al., 2016).

### 2.2.3. *Paměť*

Paměť zajišťuje získávání informací, znalostí a schopností, jejich uchovávání a vybavení. V rámci paměti můžeme rozlišit několik separátních oblastí. Podle stylu informací, které paměť uchovává a způsobu jakým k nim může jedinec získat přístup, rozlišujeme paměť implicitní a deklarativní. Implicitní paměť uchovává naučené dovednosti a schopnosti, u kterých je omezena možnost vědomého vybavení. Deklarativní paměť sdružuje informace o faktech a událostech, na které je možné si cíleně rozpomenout. Tyto dvě součásti paměti jsou na sobě zcela nezávislé (Squire & Zola, 1996). Deklarativní paměť můžeme dále rozdělit na paměť sémantickou (shromažďuje a uspořádává pojmy, slova a obrazy) a epizodickou, která se také nazývá autobiografická (ukládá informace o prožitých událostech, časových úsecích a jejich vztazích) (Harada et al., 2013; Tulving, 1986). Také v rámci implicitní paměti je možné určit specifitější oblasti, například procedurální paměť uchovává informace o motorických a kognitivních dovednostech (Harada et al., 2013). Celý proces ukládání do paměti a následného vybavování můžeme rozdělit na nižší celky. Mezi tyto podsložky paměťových funkcí patří ukládání do paměti, retence vzpomínek (schopnost udržení informace v paměti), upevňování vzpomínek, oddálené vybavení a rekognice (Glisky et al., 2007; Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016). Při zapomínání dochází k vyhasnutí paměťové stopy a ztrátě uložené informace. V průběhu vybavování vzpomínky může dojít ke změnám v uložené informaci. Vybavení vzpomínek probíhá buď vědomým vyvoláním informace anebo rozpoznáním známé informace (rekognice). Přímé vybavení z paměti vyžaduje větší procesní zpracování (Whiting & Smith, 1997). Rozpoznání známé informace je nejvíce limitováno kapacitou paměti (Price et al., 2004). Vliv věku na jednotlivé složky paměti se značně liší. Funkce epizodické paměti se během stárnutí zhoršují. Charakter poklesu jejich funkcí však není zcela jednoznačný. Některé studie zaznamenaly průběžný pokles během celého dospělého života, dle jiných tento pokles začíná až po 40. roce života nebo po roce 60. (Burke & Mackay, 1997; Rönnlund et al., 2005). Zhoršení schopnosti vybavit si informace z epizodické paměti se u seniorů týká především recentních událostí a nových vzpomínek, staré vzpomínky zapomínají ve stejné míře jako mladí lidé (Burke & Mackay, 1997). Samotná schopnost uchovávat vzpomínky se s věkem zhoršuje jen minimálně. Vzdálené vzpomínání a rekognice si míru efektivity udržuje do 40. roku života. Zhoršení, které poté následuje, je výraznější u specifického vzpomínání než u rekognice. Po padesátém roce nastává pokles i v ostatních oblastech paměti. Toto zhoršení jak v epizodické paměti, tak v ostatních oblastech paměti je způsobeno sníženou schopností ukládání a vybavování vzpomínek, nikoliv zvýšenou mírou zapomínání (Price et al., 2004). Výkon v implicitní paměti je během života více méně konstantní. Oblast sémantické paměti

zaznamenává mírný pokles výkonnosti po 55. roce života (Burke & Mackay, 1997; Harada et al., 2013; Rönnlund et al., 2005).

Při kognitivním testování se výzkumy zaměřují především na deklarativní paměť. V testech můžeme ale vyhodnotit také epizodickou paměť (Harada et al., 2013; Nikolai et al., 2013) a další specifické podsložky paměti, například paměť verbální a neverbální. Testovat můžeme také jednotlivé procesy a vlastnosti paměťových funkcí jako ukládání a retence vzpomínek, vybavení s nápovědou, volné vybavení nebo kapacitu paměti (Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016). Mezi užívané testy patří například paměťové testy učení nebo subtest Logické paměti z Wechslerovy paměťové škály, třetí revize. (Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016; Wechsler et al., 1997; Ylikoski et al., 1999). Problémy v oblasti paměťových procesů se promítají i do dalších oblastí kognice. Jednoduše je můžeme pozorovat například ve schopnostech orientace v času a prostoru (Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016).

#### 2.2.3.1. Pracovní paměť

Pracovní paměť je systém s omezenou kapacitou, který umožňuje manipulovat a organizovat dočasně držené informace relevantní při plnění kognitivních úkolů (Glisky et al., 2007). Existuje několik modelů, které se pokouší pracovní paměť popsat. Obecná shoda panuje v tom, že je pracovní paměť jasně separovatelná od krátkodobé paměti, která informace udržuje, ale nedokáže s nimi pracovat (Glisky et al., 2007; Park et al., 2002). Krom krátkodobé paměti pracovní paměť těsně spolupracuje také s pozorností. V některých případech bývají řazeny pod jednu kognitivní doménu (Baddeley, 1992; Park et al., 2002). Uvnitř pracovní paměti můžeme rozlišit dvě poddomény. Jedna se specializuje na vizuálně prostorové informace, druhá pracuje s verbálními informacemi (Park et al., 2002). Tyto poddomény se dle nejčastěji užívaného schématu pracovní paměti nazývají vizuálně prostorový náčrtník a fonologická smyčka. K oběma zmíněným podsystémům byl později přiřazen ještě epizodický buffer. Hlavní výkonnou jednotkou v tomto modelu je centrální exekutiva, která je nadřazená všem zmíněným podsystémům a zpracovává informace, které jí poskytují (Baddeley, 2000; Baddeley & Logie, 1999). Množství informací, které může pracovní paměť uchovat, je omezeno. Kapacita je obvykle 3 až 4 kusy informace, ty se mohou skládat jen z jednoho bodu nebo z více logicky provázaných na sebe navazujících bodů (Broadbent et al., 1975; Cowan, 2001).

Kapacita pracovní paměti se během života snižuje. Stárnutí postihuje stejně jak vizuální, tak i verbální oblast paměti (Kumar & Priyadarshi, 2013; Park et al., 2002). Některé studie zaznamenaly zastavení tohoto trendu po 60. roce života (Kumar & Priyadarshi, 2013). Prokázáno bylo snížení kapacity pro množství kusů informace, ale ne snížení kapacity pro



množství bodů uložených v rámci jednoho kusu (Gilchrist et al., 2008). Některé studie ovšem zjistily i s věkem spjatý pokles asociačních schopností v rámci pracovní paměti (Chen & Naveh-Benjamin, 2012). Schopnost vázat informace ve větší komplexy pomocí asociací je jedna z cest vytváření obsáhlejších informačních jednotek. Asociační deficit by tedy mohl naznačovat, že kapacita pracovní paměti je postižena i na úrovni bodů v rámci informačních kusů. S věkem se také snižuje schopnost zlepšovat pomocí učení svůj výkon v úkolech testujících pracovní paměť (Rhodes & Katz, 2017).

K testování pracovní paměti můžeme použít některé subtesty z Wechslerovy škály inteligence pro dospělé, třetí revize; například Test opakování čísel nebo Kódování symbolů (Baddeley, 1992; Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016; Wechsler et al., 1997).

#### 2.2.4. *Vizuospaciální funkce*

Vizuálně prostorová doména umožňuje vnímání objektů, jejich vzájemných prostorových vztahů a mentální operace s prostorovými koncepty (Brown & Marsden, 1986). Pod vizuospaciální funkce spadají také vizuálně konstrukční dovednosti, které umožňují z jednotlivých součástí vytvořit logický celek (Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016). Vizuospaciální úkoly jsou zpracovávány pomocí několika oddělených mechanismů. Jedná se o prostorovou vizualizaci, prostorové vnímání a mentální rotaci. Prostorová vizualizace umožňuje několikakrokovou mentální manipulaci a konstrukci komplexní prostorové informace. Prostorové vnímání je schopnost správně zhodnotit prostorové vztahy vztažené k pozici pozorovatele. Mentální rotací je možné uvědomovat si a měnit orientaci mentálních reprezentací objektů (de Bruin et al., 2016; Linn & Petersen, 1985). Při postižení vizuospaciální kognice je znatelně zasažena orientace.

Oblast vizuospaciální kognice je věkem postižena výrazněji než oblast verbální kognice (Jenkins et al., 2000). Nejvýrazněji je postižena specifická vizuálně konstrukční poddoména. V dalších oblastech vizuospaciální kognice některé studie pokles během stárnutí nezaznamenaly (de Bruin et al., 2016; Harada et al., 2013; Howieson et al., 1993). Jiné ovšem zjistily pokles ve všech oblastech vizuálně prostorové kognice. Konstrukční složka však byla vždy postižena výrazněji (Wahlin et al., 1993). Zhoršené vizuospaciální schopnosti lze pozorovat již ve 4. dekádě života (Kim et al., 2008). Některé studie vysvětlují zhoršování vizuálně prostorových schopností během stárnutí pouze jako následek zhoršení funkce jiných domén. Libon a kolegové (1994) například zaznamenali specifické zhoršení vizuospaciálních funkcí pouze u úkolů, které vyžadovaly řešení problémů pomocí exekutivních funkcí. Došli proto k závěru, že zhoršení vizuospaciálních funkcí spojených se stárnutím jen odráží zhoršení exekutivních

funkcí. Ve zhoršení vizuálně prostorových funkcí se výrazně projevuje také snížení kognitivní rychlosti. Některé studie dokázaly, že velkou část zhoršení vizuálně prostorových schopností můžeme přičíst právě snížení rychlosti práce v této doméně (de Bruin et al., 2016; Wahlin et al., 1993).

Testy zkoumající vizuálně prostorové schopnosti se většinou zaměřují na více mechanismů naráz (de Bruin et al., 2016). Testování se provádí pomocí Testu kostky z Wechslerovy škály inteligence pro dospělé, třetí revize. Ty je možné testovat například pomocí Testu hodin, který je často součástí screeningových testů (například MoCA) (Mazancova et al., 2016; Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016; Wechsler et al., 1997; Ylikoski et al., 1999).

#### 2.2.5. *Fatické funkce*

Fatická funkce je oblast kognice stojící za produkcí řeči, schopností pojmenovávat a za porozuměním řeči. Tato doména se podílí také při plnění úkolů v oblasti psaní, konceptualizace a verbální fluence (Kaplan et al., 1983; Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2015; Nikolai et al., 2016). V rámci systému produkce řeči je rozlišován sémantický subsystém, který zajišťuje lexikální informace a významy slov, a fonologický subsystém, který zajišťuje zvukovou složku řeči (Burke et al., 2008). Vývoj jednotlivých součástí fatické domény se liší. Řeč a rozsáhlost slovníku není věkem ovlivněna negativně. Výkon v těchto oblastech během života stoupá a některé studie zaznamenaly tento trend i ve stáří (Glisky et al., 2007; Singh-Manoux et al., 2012). Naopak pojmenovávání a verbální fluence se ve stáří horší (Singh-Manoux et al., 2012; Zec et al., 2005). Verbální fluence však do značné míry závisí také na exekutivních funkcích (více viz kapitola 2.2.6.) a tak pokles v této oblasti nemusí přímo souviset s řečí. Doložena je provázanost výkonu fatických funkcí i s dalšími kognitivními doménami. Například nedostatečnost pracovní paměti se může projevit při práci s textem s komplexní syntaktickou strukturou (Glisky et al., 2007).

Nejčastěji se fatická doména testuje pomocí Testů verbální fluence a Bostonského testu pojmenování (Kaplan et al., 1983; Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2015; Nikolai et al., 2016; Ylikoski et al., 1999).

#### 2.2.6. *Exekutivní funkce*

Pojem exekutivní funkce zastupuje skupinu kognitivních procesů, jejíž složení není jednotně definováno. V některých případech se mezi ně řadí i selektivní pozornost nebo pracovní paměť. Exekutivní procesy zajišťují mimo jiné řešení problémů, mentální flexibilitu,

udržení a změnu mentálního nastavení, logické myšlení, plánování a inhibici nevhodných kognitivních procesů. Umožňují také inhibici nevhodného chování, tedy sebekontrolu. Komplexně i jednotlivě zastávají tyto procesy klíčovou funkci ve všech ostatních kognitivních doménách. Poruchy exekutivních funkcí mají vliv například na episodickou paměť nebo některé oblasti visuospeciálních funkcí (Braver & West, 2011; Clarys et al., 2009; Diamond, 2013; Glisky et al., 2007; Goghari & Lawlor-Savage, 2017; Libon et al., 1994). Míra postižení exekutivních funkcí ve stáří značně závisí na vymezení tohoto pojmu v různých studiích (Braver & West, 2011; Wecker et al., 2000).

Obecně se předpokládá, že na kognitivních nedostatcích spojených se stárnutím se nejméně podílejí právě poruchy exekutivních funkcí (Braver & West, 2011; Wecker et al., 2000). Výkonnost v oblasti exekutivních funkcí se během stárnutí snižuje (Wecker et al., 2000). Některé studie zaznamenaly lineární pokles schopností v této oblasti během života (Brennan et al., 1997; Fjell et al., 2017), jiné předpokládají komplexnější charakter poklesu exekutivních funkcí. V některých případech byl zaznamenán vrchol výkonu exekutivních funkcí u člověka ve 3. dekádě života a následný pokles začínající po 50. roce života s relativně prudkým charakterem. Po 65. roce se efektivita exekutivních procesů snížila na prepubertální úroveň (De Luca et al., 2003). Další studie našly pokles výkonnosti jen u některých subprocessů exekutivních funkcí. Například Wecker a kolegové (2000) zaznamenali zhoršení v případě schopnosti inhibice, ale už ne v oblasti změn mentálního nastavení, tedy schopnosti změnit postup, podle kterého je vykonávána určitá činnost za nový. Lin a kolegové (2007) zaznamenali největší vliv věku na pokles schopnosti plánování a iniciace činnosti.

Při testování je možné se zaměřit na jednotlivé složky exekutivních mentálních procesů, jako jsou iniciace činnosti, udržení činnosti, vytvoření a vykonání plánu, ukončení činnosti, změna nastavení činnosti nebo inhibice a upravení nevhodných odpovědí (Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016). Exekutivní funkce testuje velká část testů určených pro výzkum ostatních kognitivních funkcí. Způsoby, jakými lze exekutivní funkce testovat, se překrývají například se způsobem testování pracovní paměti, pozornosti nebo vizuálně konstrukčních funkcí. Nejčastěji se jedná o Testy verbální fluence, Test cesty, nebo Test kostky (Bezdicek et al., 2012; Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2015; Nikolai et al., 2016; Wecker et al., 2000; Wechsler et al., 1997). Stav exekutivních funkcí se projevuje také při provádění motorických operací (Watson et al., 2010).

## 2.3. Neurodegenerativní onemocnění ve stárnoucí populaci

Neurodegenerativní choroby jsou progresivní onemocnění primárně postihující neurony centrální nervové soustavy. S vyšším věkem je zejména spojeno onemocnění Alzheimerovou a Parkinsonovou chorobou. Změny nastávající v mozku při těchto onemocněních jsou patologické a nejedná se tedy o běžnou součást stárnutí. S tím jak neurodegenerativní choroba postupuje se většinou nevratně horší kognitivní a intelektuální schopnosti pacienta. V konečné fázi nemoci propukne u pacienta syndrom demence. Syndrom demence je diagnostikován pomocí klinických kritérií (Emard et al., 1995; Gallucci et al., 2008). Projevuje se vážným poškozením dvou a více kognitivních domén při zachování vědomí. Tímto poklesem v oblasti kognitivních funkcí je sníženo nebo zcela znemožněno pacientovo fungování v běžném životě a jeho soběstačnost (McKhann et al., 2011; Nikolai et al., 2016). V populaci osob starších 60. let trpí demencí mezi 3% a 6,5% osob. (Ferri et al., 2005; Qiu et al., 2009; Wang et al., 2000). Demence při Alzheimerově chorobě je nejčastějším typem demence, zodpovídá zhruba za polovinu všech případů (Emard et al., 1995). Druhou nejhojnější příčinou demence je Parkinsonova choroba. Pacient postižený Parkinsonovou chorobou má téměř šestkrát větší pravděpodobnost, že se u něj rozvine syndrom demence, než zdravá osoba ve stejném věku (Aarsland et al., 2001).

### 2.3.1. *Mírná kognitivní porucha*

Mírná kognitivní porucha (MCI - Mild Cognitive Impairment) je syndrom definovaný klinickými, kognitivními a funkčními kritérii. Jedná se o stav, ve kterém kognitivní schopnosti pacienta poklesnou natolik, že tuto změnu již nemůžeme přičítat prostému stárnutí, ale zároveň není tak výrazná, aby splňovala kritéria demence (Petersen et al., 1999). Osoby trpící MCI jsou velmi heterogenní skupinou. Obecně jsou poškození kognice, která nacházíme při MCI, mírná a v běžném životě člověka se příliš neprojevují. Pacient, nebo jeho okolí, může zaznamenat zhoršení paměti, snížení schopnosti učení nebo mírný deficit v dalších kognitivních oblastech (Nikolai et al., 2013). MCI se nevyznačuje specifickým poškozením určitých kognitivních domén. Podle toho, které kognitivní domény jsou při MCI poškozeny, rozlišujeme několik subtypů tohoto syndromu. Nejčastěji se pokles kognitivních schopností projevuje zhoršením paměti. Zhoršení paměti může být jediným projevem mírné kognitivní poruchy (amnestický jedno-doménový typ MCI), nebo může být doprovázeno poruchami v dalších kognitivních doménách (amnestický více-doménový typ MCI). U dalších dvou subtypů MCI není přítomno

poškození paměti, jedná se o neamnestický jedno-doménový typ MCI a neamnestický více-doménový typ MCI (Busse et al., 2006; Petersen et al., 1999; Petersen, 2004).

Syndrom mírné kognitivní poruchy může být příznakem některých onemocnění nervového systému. Může se jednat o stadium neurodegenerativní choroby nebo projev cévního onemocnění mozku (Lopez et al., 2003; Nikolai et al., 2013). Pacient s diagnostikovanou MCI může být v tomto stavu dlouhodobě stabilní. U malé části pacientů se kognitivní schopnosti vrátí zpět na normální, věku odpovídající úroveň. Množství pacientů, u kterých dojde ke zlepšení kognitivních schopností, se liší u jednotlivých subtypů. Nejčastěji zlepšení pozorujeme u neamnestického jedno-doménového typu MCI (30% pacientů), znatelně méně časté je u obou amnestických subtypů (méně než 15% pacientů) (Busse et al., 2006). Diagnóza mírné kognitivní poruchy je rizikovým faktorem pro rozvoj demence, nejčastěji demence při Alzheimerově chorobě. Ročně se syndrom demence rozvine u 6 až 15 procent pacientů s MCI (Nikolai et al., 2013; Petersen et al., 1999; Petersen, 2004; Petersen et al., 2009). Toto relativně široké rozpětí je způsobeno složením populačního vzorku v jednotlivých výzkumech. Nižší úroveň progresu do dalších stádií onemocnění (6-10% osob ročně) nacházejí epidemiologické studie vyšetřující širší spektrum populace. Vyšší (10-15% osob ročně) pak studie prováděné na pacientech klinik zaměřujících se na léčbu kognitivních poruch (Petersen et al., 2009). Míra progresu do stádia demence je odlišná u jednotlivých subtypů MCI. Vyšší je u obou amnestických subtypů (Busse et al., 2006). Tato skutečnost také může přispívat k rozdílům mezi jednotlivými studii, protože velká část studií nebere existenci subtypů v potaz.

Prevalence mírné kognitivní poruchy se pohybuje mezi 14 a 18 procenty ve skupině osob starších 70 let (Petersen et al., 2009). U osob starších 75 let prevalence dosahuje 22% (Lopez et al., 2003). Mezi rizikové faktory pro vznik MCI se řadí vyšší věk, kouření, nedostatek fyzické aktivity a zdravotní komplikace jako jsou vysoký krevní tlak, selhání ledvin nebo deprese (Etgen et al., 2011; Cherbuin et al., 2009; Tervo et al., 2004). Rizikovým faktorem je také alela  $\epsilon 2$  nebo  $\epsilon 4$  v genu pro apolipoprotein (ApoE  $\epsilon 2$  a ApoE  $\epsilon 4$ ) (Cherbuin et al., 2009; Tervo et al., 2004).

### 2.3.2. *Alzheimerova choroba*

Alzheimerova choroba je onemocnění centrálního nervového systému postihující korové oblasti mozku. Jejím charakteristickým rysem je poškození paměti. Jako první se u pacienta začnou projevovat poruchy při vybavování nových vzpomínek způsobené problémy při jejich ukládání. Potíže s vybavováním se postupně rozšíří i na starší vzpomínky a pacient se přestane orientovat v čase a prostoru. Nakonec se paměťové obtíže prohloubí do té míry, že

dojde téměř ke kompletní ztrátě paměti bez možnosti naučit se nové informace. Kromě paměti můžeme poruchy nalézt i v dalších kognitivních doménách. Poškozená je často vizuospeciální doména a exekutivní funkce. V oblasti fatických funkcí je poškozeno vybavování slov (McKhann et al., 2011; MKN-10, 2008; Nikolai et al., 2013). Alzheimerova choroba je nejčastější příčina vedoucí k rozvoji syndromu demence (Querfurth & LaFerla, 2010). Změny v nervovém systému ale začínají již několik desítek let před rozvojem syndromu demence jako důsledku Alzheimerovy choroby (Nikolai et al., 2013; Sperling et al., 2011; Vyhnálek et al., 2012). Přestože průběh Alzheimerovy choroby má kontinuální charakter, rozeznáváme během jejího rozvoje tři fáze (Nikolai et al., 2016; Vyhnálek et al., 2012). Onemocnění začíná dlouhou asymptomatickou epizodou, během které na pacientovi nepozorujeme klinické projevy neurodegenerativního onemocnění. Tato první fáze se nazývá preklinické stádium. Zhoršení paměti nebo kognitivních schopností může být přítomno, tyto změny jsou ale jemné a postupné, a proto těžko klinicky rozeznatelné. Alzheimerovu chorobu v preklinickém stádiu je možné diagnostikovat pomocí biomarkerů (Sperling et al., 2011; Vyhnálek et al., 2012). Ve druhé fázi se onemocnění projevuje jako syndrom mírné kognitivní poruchy. V tomto stádiu již pacient vykazuje pokles kognitivních schopností vůči své dřívější kognitivní kapacitě. Tento pokles je větší, než by bylo možné očekávat vzhledem k pacientovu věku. Postižení zatím pacientovi nezabraňuje v normálním životě, ani příliš neovlivňuje jeho soběstačnost (Albert et al., 2011). Ve třetí fázi se neurodegenerativní onemocnění projeví rozvinutím syndromu demence. Syndrom demence se projevuje prohloubením kognitivního deficitu do takové úrovně, že ovlivňuje běžný život pacienta a může se projevit i poruchami chování (McKhann et al., 2011; Nikolai et al., 2013).

Prevalence Alzheimerovy choroby stoupá s věkem. V populaci osob starších 65 let se pohybuje okolo 3%, u osob nad 75 let dosahuje 18% a u osob starších 85 let až 47% (Evans et al., 1989; Qiu et al., 2009; Wang et al., 2000). Patologické změny v mozku pacienta probíhají pravděpodobně ještě před projevem kognitivního deficitu. Dokladem těchto změn je ukládání plaků amiloidu  $\beta$  v mozkové tkáni, vznik neurofibrilárních klubek, a přítomnost hyperphosphorylovaných proteinů tau. Tyto změny je možné zjistit vyšetřením mozkomíšního moku. Dalším příznakem je atrofie neuronů i celých sinapsí. Postupné hromadění těchto změn pravděpodobně stojí za zhoršováním kognitivních schopností v průběhu nemoci (Iqbal et al., 2010; Nikolai et al., 2013; Reitz et al., 2011). Účinná léčba Alzheimerovi choroby zatím neexistuje. Vhodnou medikací je ale možné ovlivnit klinické projevy onemocnění a oddálit jejich progresi. Nejčastěji jsou k tomuto účelu používány léky na bázi inhibitorů cholinesterázy. (Birks, 2006; Brunovský, 2007).

Rizikovým faktorem pro vývoj Alzheimerovy choroby jsou cerebrovaskulární onemocnění, zvýšený cholesterol a stejně tak jako v případě mírné kognitivní choroby vyšší věk, vysoký krevní tlak, kouření nebo deprese. Nejvýraznějším známým genetickým rizikem pro rozvoj Alzheimerovy choroby je přítomnost alely ApoE  $\epsilon$ 4 v genomu. Kromě sporadické formy onemocnění se vzácněji vyskytuje také forma s autozomálně dominantní dědičností která je způsobena mutací v genech PSEN1, PSEN2 a APP (Bendlin et al., 2010; Kivipelto et al., 2002; Lindsay et al., 2002; Reitz et al., 2011).

### 2.3.3. *Parkinsonova choroba*

Parkinsonova choroba je neurodegenerativní onemocnění postihující dopaminergní neurony v oblasti Substantia nigra Pars compacta. Jedná se o druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění po Alzheimerově chorobě (Bareš, 2005; Khan et al., 2017; Lew, 2007). Stejně jako u Alzheimerovy choroby, i v případě Parkinsonovy choroby jsou onemocněním způsobené patologické změny znatelné už několik desítek let před propuknutím klinických příznaků (Bareš, 2005). Charakteristické je pro toto onemocnění postižení motoriky. Projevuje se asymetrickým klidovým třesem, ztuhlostí nebo bradykinezi (zpomalením pohybů), potížemi s rovnováhou a postižením posturálních reflexů. Mezi nemotorické symptomy vyskytující se u pacientů s Parkinsonovou chorobou patří deprese, trvalá únava, apatie, úzkosti nebo poruchy spánku. Vyskytnout se mohou také halucinace, které vznikají spíše jako vedlejší účinky medikace (Bareš, 2005; Khan et al., 2017; Lew, 2007). U části pacientů se projevuje také postižení kognice. Jedná se o poškození exekutivních funkcí, paměti, abstraktního myšlení a zpomalení psychomotorického tempa. Tyto obtíže mohou mít různou závažnost, od mírné kognitivní poruchy až po syndrom demence (Khan et al., 2017; Lew, 2007). Syndromem demence trpí přibližně 30% osob s diagnostikovanou Parkinsonovou chorobou (Cummings, 1988). Každoročně se demence nově projeví přibližně u 10% pacientů (Emre et al., 2007). Po 15 letech se demence rozvine u 48% a mírná kognitivní porucha u 36% sledovaných pacientů (Hely et al., 2005). Demence při Parkinsonově chorobě je specifická především výrazným postižením exekutivních funkcí. Zhoršení exekutivních funkcí v oblasti plánování a vykonávání úkonů může být výrazné i bez poškození ostatních kognitivních domén. Pacient má v takovém případě značně ztížené fungování v běžném životě i bez splnění ostatních kritérií demence (Anderson, 2004; Khan et al., 2017). Prevalence Parkinsonovy choroby stoupá s věkem. V populaci osob starších 60 let se pohybuje mezi 0,6% a 1%, po 85 roce stoupá na 2,6-5% (de Lau et al., 2004; Lew, 2007; de Rijk et al., 2000).

Mechanismus vzniku Parkinsonovy choroby zatím nebyl objasněn. Charakteristickým projevem tohoto onemocnění je ztráta dopaminergních neuronů v oblasti Substantia nigra a tvorba Lewiho tělísek, která vznikají z presynaptického proteinu  $\alpha$ -synuclein (Dickson, 2012). Zatím neexistuje léčba, která by zvrátila poškození vyvolané Parkinsonovou chorobou. Pomocí medikace je ale možné tlumit motorické projevy onemocnění. Mezi léky nejčastěji užívané k tomuto účelu se řadí Levodopa, antagonisté dopaminu nebo inhibitory MAO-B. Existuje také možnost hluboké mozkové stimulace pomocí elektrod chirurgicky implantovaných do mozku pacienta (Connolly & Lang, 2014; Obeso et al., 2001).

Rizikové faktory pro vznik Parkinsonovy choroby jsou věk, mužské pohlaví, úraz hlavy, deprese, ale také zvýšené vystavení toxinům z herbicidů a pesticidů. (Behari et al., 2001; Goldman et al., 2006; Hubble et al., 1993; Priyadarshi et al., 2001) Genetické faktory hrají hlavní roli především ve familiární formě Parkinsonovy choroby. V současnosti je známo 18 PARK genů, tedy genů souvisejících s rozvojem Parkinsonovy choroby. Některé z nich mohou být také rizikovými faktory pro rozvoj sporadické varianty Parkinsonovy choroby (Klein & Westenberger, 2012).



## 2.4. Čich, kognitivní schopnosti a neurodegenerativní choroby

Poruchy čichu patří mezi příznaky mnoha neurologických onemocnění. Zhoršení čichových schopností nalezneme například u schizofrenie, poruch autistického spektra nebo u některých neurodegenerativních chorob (Negoiias et al., 2010; Vodička et al., 2012). Vzhledem k tomu, že výše zmíněná onemocnění jsou často doprovázena patologickými změnami v kognici, lze očekávat, že kognitivní deficit bude asociován s poškozením čichu i u zdravých osob (Dulay et al., 2008; Westervelt et al., 2005). V následujících několika kapitolách budou probrány současné poznatky o vztahu čichových funkcí a kognitivních schopností a to jak v průběhu běžného stárnutí, tak i ve vztahu k neurodegenerativním chorobám.

### 2.4.1. Čich a změny kognitivních schopností během běžného stárnutí

U zdravých lidí nepostížených demencí se během života přirozeně zhoršují kognitivní schopnosti. Pokles lze zaznamenat pomocí testů obecné kognice, jako jsou testy MMSE nebo MoCA, úroveň kognitivních schopností ale neklesá pod úroveň klinicky normálního nálezu. Stanovená hranice normálního nálezu je pro MoCA získání 26 bodů a pro MMSE získání 24 bodů (Nasreddine et al., 2005; Pangman et al., 2000). Několik předchozích studií zjistilo, že lepší kognitivní schopnosti jsou u starších dospělých osob a seniorů asociovány s lepším výkonem v testech čichových schopností, naopak v populaci mladší 45 let vztah kognice a čichových schopností nenajdeme (Doty et al., 2011; Dulay & Murphy, 2002; Hulshoff Pol et al., 2000; Sivam et al., 2016). Nejčastěji se studie zaměřují na testování čichové identifikace. Zájem o tuto olfaktorickou funkci je způsoben především tím, že při identifikaci pachu je třeba využít také sémantickou paměť (Dulay et al., 2008; Westervelt et al., 2005). Poměr variability ve skórech čichové identifikace, kterou můžeme vysvětlit pomocí změny kognitivních schopností, se pohybuje mezi 3% a 36% (Hedner et al., 2010; Larsson et al., 2004; Sivam et al., 2016; Westervelt et al., 2005). Značný rozptyl v těchto hodnotách je pravděpodobně způsoben tím, že se jednotlivé studie liší v tom, které kognitivní funkce testují. Ve studiích, které zaznamenaly nejnižší poměr vysvětlitelné variability (3% a 4,4% celkové variability) byly administrovány testy psychomotorického tempa, verbální fluence a exekutivních funkcí v prvním případě (Larsson et al., 2004) a epizodické a sémantické paměti a exekutivních funkcí v druhém případě (Hedner et al., 2010). Studie, do které bylo zapojeno testování kognice pomocí obecného screeningového testu (dotazník hodnotící úroveň kognitivních schopností a případnou přítomnost kognitivního poškození, v tomto případě test MMSE) a 19 dalších testů hodnotících epizodickou, sémantickou a pracovní paměť, psychomotorické tempo a vizuálně

prostorové schopnosti, dokázala vysvětlit 18% variability v čichové identifikaci (Sivam et al., 2016). Nejvyšší poměr (36%) vysvětlitelné variability ve schopnostech čichové identifikace zjistila studie, která použila výsledky obecného screeningového testu, test pozornosti, exekutivních funkcí, verbálních schopností, vizuálně prostorových schopností, motorických schopností a paměti (Westervelt et al., 2005). Nejvýrazněji čichová identifikace koreluje s téměř všemi aspekty paměti včetně verbální paměti (Devanand et al., 2010; Finkel et al., 2011; Royall et al., 2002; Westervelt et al., 2005) a s verbálními schopnostmi (Devanand et al., 2010; Finkel et al., 2011; Larsson et al., 2004; Royall et al., 2002; Westervelt et al., 2005). Obě tyto kognitivní domény se do určité míry překrývají ve způsobu, kterým se podílejí na čichové identifikaci (Westervelt et al., 2005). Proces identifikace pachu se skládá z několika kroků, ve kterých jsou využity jak paměť, tak verbální schopnosti. Nejprve je potřeba pach rozeznat, poté k němu přiřadit informace z paměti, a nakonec zvolit jeho nejpravděpodobnější lexikální pojmenování (Schab, 1991; Westervelt et al., 2005). Z tohoto důvodu je některými autory čichová identifikace považována za test sémantické paměti, jehož výsledek je výrazně ovlivněn tím, nakolik jsou participantovi testované pachy známy (Finkel et al., 2011; Schab, 1991). S tím je v souladu skutečnost, že jak sémantická (Larsson et al., 2000; Wilson et al., 2006), tak epizodická paměť koreluje s čichovou identifikací (Wilson et al., 2006). Korelace byla zaznamenána také pro verbální paměť (Economou et al., 2003; Royall et al., 2002). Z testů zkoumajících verbální schopnosti koreluje čichová identifikace s rozsahem slovní zásoby (Larsson et al., 2004), se schopností pojmenovávat předměty (měřenou pomocí Bostonského testu pojmenování) a verbální fluencí (Devanand et al., 2010; Larsson et al., 2005). Verbální fluence ale nevysvětluje žádnou variabilitu navíc, pokud je kontrolována pro rozsah slovní zásoby a psychomotorické tempo. Je tomu tak pravděpodobně proto, že dvě proměnné, které nejvíce ovlivňují výsledky verbální fluence, jsou právě psychomotorické tempo a slovní zásoba (Larsson et al., 2004). K podobným výsledkům dospěla také další studie stejného autorského týmu. Prokázala, že zhoršení čichové identifikace s věkem je podloženo změnami v psychomotorickém tempu a verbální fluenci. Korelace verbální fluence s čichovou identifikací je ale spíše způsobená změnami v další kognitivní oblasti, které ovlivňují obě oblasti, než že by pokles verbálních schopností přímo způsobil pokles čichové identifikace (Larsson et al., 2005). Tuto situaci popisuje Hypotéza společné příčiny (Common cause hypothesis). Předpokládá, že existuje určitý faktor, který je přímo ovlivňován chronologickým věkem. Ten poté ovlivňuje čichové i kognitivní schopnosti. Hypotéza společné příčiny ale nevylučuje přímý vliv, který věk na čich a kognitivní schopnosti může mít (Dulay & Murphy, 2002; Dulay et al., 2008; Westervelt et al., 2005). Tato hypotéza se může uplatnit také v případě psychomotorického

tempa. Úroveň této kognitivní funkce také koreluje s výkonem v čichové identifikaci (Finkel et al., 2011; Larsson et al., 2004; Larsson et al., 2005). Pokles psychomotorického tempa se ale projevuje ve všech dalších kognitivních doménách (Park et al., 2002; Salthouse et al., 2010). Pokles kognitivní rychlosti tedy může být dobrý příklad faktoru v Hypotéze společné příčiny. Jelikož kromě přímého vlivu, může mít na výkon v čichové identifikaci vliv také zprostředkovaný, přes jiné kognitivní schopnosti.

Korelace byla dále nalezena mezi čichovou identifikací a vizuálně prostorovými schopnostmi a čichovou identifikací a pracovní pamětí (Wilson et al., 2006), čichovou identifikací a exekutivními funkcemi (Larsson et al., 2004; Royall et al., 2002). Ve většině případů však tyto korelace zmizely, když byl jejich vztah s čichovou identifikací kontrolován pro ostatní kognitivní schopnosti. Wilson a kolegové (2006) společnou regresní analýzu neprovedli. Jejich výsledky jsou tedy pravděpodobně také následek vzájemné korelace jednotlivých kognitivních funkcí. Na tom, jaký je vztah mezi čichovou identifikací a obecnou úrovní kognitivních schopností měřenou screeningovými testy, nepanuje shoda. Nejčastěji používaný screeningový nástroj, test MMSE, v některých studiích koreloval s čichovou identifikací (Olofsson et al., 2009; Royall et al., 2002; Westervelt et al., 2005), jiné studie však tento vztah nezjistily (Elsner, 2001; Hawkins a Pearlson, 2011; Larsson et al., 2000; Sohrabi et al., 2009). Méně často používané screeningové testy, test ACE, test CASI a test DRS-2, s čichovou identifikací sice korelovaly (Dulay et al., 2008; Graves et al., 1999, Kirkpatrick et al., 2006), ale každý z nich byl použit pouze v jedné studii a není tak možné provést srovnání.

Pomocí čichové identifikace lze také predikovat vývoj kognitivních schopností v budoucnu. Závažné poruchy čichu predikují míru kognitivního poklesu měřeného kognitivním screeningovým testem MMSE (Royall et al., 2002; Schubert et al., 2008) a testem CASI. Ve studii používající test CASI byli účastníci, kteří nepřekonalí hranici 6 bodů (z 12 možných) v testu čichové identifikace CC-SIT klasifikováni jako anosmičtí. Tito účastníci měli během dvou let následujících po testování čichu 2x větší pravděpodobnost poklesu kognitivních schopností než ostatní účastníci studie (Graves et al., 1999). Existují ale také studie, které nezaznamenaly, že by čichová identifikace predikovala pokles ve skóre testu MMSE (Sohrabi et al., 2012), nebo v jakékoli samostatné kognitivní doméně (Finkel et al., 2011). Mnohé jiné studie naopak zjistily, že čichová identifikace predikuje výkon v některých jednotlivých kognitivních doménách. Ve tříleté longitudinální studii umožňovala úroveň čichové identifikace predikci rychlosti zhoršování psychomotorického tempa a epizodické paměti. Osoby s nejnižším skóre čichové identifikace se zhoršovaly více než 2x více ve srovnání s osobami s nejlepším čichovým skóre (Wilson et al., 2006; Wilson et al., 2007a). Další studie

zjišťovaly, jestli je možné pomocí skóre v čichových testech predikovat úroveň exekutivních funkcí. Z jejich výsledků lze usoudit, že predikce je možná pro omezené časové období. Predikovat výkon v oblasti exekutivy pomocí výkonu v testu čichové identifikace bylo možné po dvou letech od testování čichu, po 4,5 letech již ale predikce možná nebyla (Royall et al., 2002; Swan & Carmelli, 2002). I po takto dlouhém časovém období ale dokázala původní úroveň čichové identifikace predikovat úroveň verbální paměti (Swan & Carmelli, 2002). V případech, kdy je predikce pomocí čichových testů možná, se ale pravděpodobně nejedná o kauzalitu. Poškození zaznamenané v kognitivních a čichových schopnostech spíše sdílí příčinu, jak navrhuje Hypotéza společné příčiny popsána výše (Westervelt et al., 2005).

Kromě čichové identifikace byly zaznamenány vztahy kognice i s dalšími čichovými funkcemi, především pak s čichovou diskriminací a rekognicí. Čichový práh je, na rozdíl od ostatních čichových funkcí, zcela závislý na senzoričkových kapacitách a s kognicí je mnohem méně asociovaný než ostatní čichové funkce (Hedner et al., 2010; Sohrabi et al., 2012).

Kognitivní faktory zodpovídají za 11.9% variability ve skóre testu diskriminace (Hedner et al., 2010). Schopnosti čichové diskriminace korelují s úrovní pracovní paměti (Hulshoff Pol et al., 2000), s výsledky testu MMSE (Sohrabi et al., 2009; Sohrabi et al., 2012) a exekutivními funkcemi (Hedner et al., 2010). Exekutivní funkce se při procesu diskriminace používají především k porovnávání kvalitativních rozdílů mentálních reprezentací pachů. Také sémantická paměť koreluje s čichovou diskriminací, přestože diskriminace zdánlivě nesouvisí s verbálním pojmenováváním pachů (Hedner et al., 2010). Při testování čichové paměti bylo ale popsáno výrazné zlepšení skóre v případě, že participanti měli k dispozici jména testovaných pachů (De Wijk & Cain, 1994). Možnost využití známého názvu při čichovém úkolu tedy zjevně snižuje požadavky na kognitivní zpracování. Tento efekt můžeme pozorovat také v případě čichové rekognice.

Výsledky čichové rekognice sice narozdíl od čichové diskriminace nekorelují s verbální fluencí, korelují ale se schopností pojmenovávat pachy (Hedner et al., 2010; Larsson a Bäckman, 1997). Participanti, bez ohledu na věk, lépe rozlišují pachy, které jsou jim z minulosti známé, a z nich rozlišují nejlépe pachy, které jsou schopni správně pojmenovat (Larsson & Bäckman, 1997). Výhody, které při čichové rekognici získali participanti díky sémantickým pomůckám, měly stejnou úroveň ve všech věkových kategoriích. Rozdíly ve schopnostech čichové rekognice mezi jednotlivými věkovými skupinami vymizely, když byla statisticky kontrolována schopnost pojmenovávání pachů. Tato skutečnost naznačuje, že významným zdrojem poškození čichové rekognice během stárnutí může být právě poškození schopnosti pojmenovávat pachy (Larsson & Bäckman, 1993).

#### 2.4.2. Čich a neurodegenerativní choroby

Zhoršení čichových schopností bylo prokázáno jako jeden z časných příznaků mnoha neurodegenerativních onemocnění. Tento příznak byl nalezen u Alzheimerovy choroby a Parkinsonovy choroby, ale také například u Huntingtonovy choroby nebo amyotrofické laterální sklerózy (Dudová & Hrdlicka, 2009). Zhoršení čichu se v případě Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby projevuje již v preklinické fázi onemocnění (Mesholam et al., 1998; Nordin & Murphy, 2002). Výskyt poškození čichu v raných stádiích nemoci je předpokladem pro použití čichových testů jako jedné ze screeningových metod. Čichové testy jsou také vhodné pro diferenciální diagnózu některých neurologických onemocnění. Přítomnost a styl čichového poškození umožňují rozlišit mezi depresí a Parkinsonovou chorobou, jednotlivými druhy parkinsonismu, nebo mezi Alzheimerovou demencí, vaskulární demencí a depresí (Duff et al., 2002; Knupfer & Spiegel, 1986; Suchowersky et al., 2006; Vodička et al., 2012; Wenning et al., 1995). Starší studie, které se pokusily nalézt rozdíly ve stylu poškození čichových schopností u Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby, je většinou nezaznamenaly (Doty et al., 1988; Mesholam et al., 1998). Recentnější meta-analytická studie, která pracovala s výsledky 81 původních výzkumů, odlišnosti mezi postižením čichu u obou chorob našla. Rozdíly byly ale příliš jemné na to, aby čichové testy mohly sloužit k diferenciální diagnóze Parkinsonovy a Alzheimerovy choroby. Nalezené rozdíly by ale mohly odrážet odlišnou příčinu poruch čichu u obou chorob. V případě Alzheimerovy i Parkinsonovy nemoci byl zaznamenán deficit v čichové identifikaci, čichové rekognici a čichovém prahu. U Parkinsonovy choroby byly ale čichové funkce postiženy vyrovnaněji. U Alzheimerovy choroby byly naopak nalezeny rozdíly v míře poškození jednotlivých čichových funkcí, s nejvýraznějším poškozením v čichové identifikaci (Lötsch et al., 2008; Rahayel et al., 2012). Tyto výsledky naznačují, že u Alzheimerovy choroby čichové poruchy vznikají především následkem poškození vyšších čichových funkcí, zatímco u Parkinsonovy choroby je jejich příčina na úrovni percepce pachu (Koss et al., 1988; Larsson et al., 1999; Rahayel et al., 2012).

##### 2.4.2.1. Čich a Alzheimerova choroba

Poškození čichu spojené s Alzheimerovou chorobou nacházíme napříč čichovými schopnostmi (Djordjevic et al., 2008; Peters et al., 2003). Začíná se projevovat již v rané fázi této nemoci (Conti et al., 2013; Doty et al., 1987; Peters et al., 2003). Osoby s mírnou kognitivní poruchou, která může být prvním stádiem Alzheimerovy nemoci (Nikolai et al., 2013), mají horší čichové výsledky než zdravé osoby. Čichové testy dokáží predikovat mírnou kognitivní poruchu (Eibenstein et al., 2005; Kirkpatrick et al., 2006; Tonacci et al., 2017; Wilson et al.,

2007b) se senzitivitou 70% a specifitou 77% (Tonacci et al., 2017). Pacienti s mírnou kognitivní poruchou, kteří zároveň mají vážnou poruchu čichu, vykazují horší výsledky ve verbální i vizuální paměti, pozornosti, exekutivních funkcích a psychomotorickém tempu, než pacienti bez závažné poruchy čichu (Makizako et al., 2014). Osoby, které mají z důvodů genetické predispozice zvýšené riziko rozvoje Alzheimerovy demence, dosahují odlišných výsledků čichových testů, než kontrolní populace již před nástupem této choroby. Od zdravých kontrol bez zvýšeného rizika se liší ve zhoršené čichové paměti a vyšším čichovém prahu (Schiffman et al., 2002). Na tom, zdali se při Alzheimerově chorobě mění úroveň čichového prahu, ovšem nepanuje shoda. Čichový práh vykazuje u nemocných osob velkou variabilitu (Rezek, 1987). Některé studie našly jeho prokazatelné změny u osob s Alzheimerovou chorobou (Bacon et al., 1998; Djordjevic et al., 2008; Doty et al., 1987; Morgan et al., 1995; Schiffman et al., 2002), jiné tyto změny nenalezly (Larsson et al., 1999; Serby et al., 1991), a další zaznamenaly změny čichového prahu jen u části zkoumaných pachů (Rezek, 1987). Murphy a kolegové (1990) předpokládají, že nejednoznačné výsledky mohou být následkem toho, že účastníci měli v jednotlivých studiích odlišnou míru rozvinutí demence. Tuto teorii zastávají také Serby a kolegové (1991), kteří našli poškození čichového prahu až v pozdějších stádiích onemocnění a jeho míra se zvyšovala spolu se závažností demence. S tímto poznatkem jsou ale v rozporu studie, které zaznamenaly změny v čichovém prahu naopak před klinickým propuknutím Alzheimerovy choroby (Bacon et al., 1998; Djordjevic et al., 2008). Bacon a kolegové (1998) například zaznamenali první změnu v úrovni čichového prahu v roce předcházejícím rozvinutí syndromu demence. Z toho důvodu se nezdá pravděpodobné, že by se čichový práh měnil následkem rozvíjející se demence.

Změny čichové paměti způsobené Alzheimerovou chorobou jsou narozdíl od změn čichového prahu jednoznačně prokázány. Stejně tak jako ostatní druhy paměti je čichová paměť u pacientů s Alzheimerovou chorobou výrazně poškozena ve všech stádiích onemocnění (Moberg et al., 1987; Nordin & Murphy, 1998). Její poškození, ale také poškození ostatních druhů paměti, jako je sémantická a epizodická paměť, mají výrazný vliv na schopnosti čichové identifikace (Conti et al., 2013; Nordin & Murphy, 2002).

Čichová identifikace jakožto schopnost, která vyžaduje největší míru kognitivního zpracování, je u pacientů s Alzheimerovou chorobou poškozena nejvýrazněji (Nordin & Murphy, 1998; Rezek, 1987). Schopnosti čichové identifikace výrazně ovlivňuje především deficit epizodické verbální paměti (Conti et al., 2013; Nordin & Murphy, 2002). Samotné kognitivní poškození ale nestačí k vysvětlení zhoršené čichové identifikace u pacientů s Alzheimerovou chorobou (Peters et al., 2003). Postižené osoby mají vůči zdravým kontrolám

relativně snížené skóre v testu čichové identifikace i v případě, že je oběma skupinám poskytnuta sémantická nápověda (Larsson et al., 1999; Rezek, 1987). Ani použití obrázkové nápovědy, která vyrovnává případné zhoršené verbálních schopností a také zhoršenou sémantickou paměť, nesnižuje relativní rozdíl mezi čichovými schopnostmi nemocných a zdravých osob (Nordin & Morgan et al., 1995; Murphy, 2002; Suzuki et al., 2004). Z toho důvodu nelze předpokládat, že za snížení schopností čichové identifikace zodpovídá pouze snížená úroveň kognitivních schopností (Morgan et al., 1995). Kromě zhoršení kognitivních schopností mohou ke zhoršené čichové identifikaci přispívat také změny čichového prahu a další neuropatologické procesy v oblasti zpracování čichu. (Morgan et al., 1995; Peters et al., 2003; Suzuki et al., 2004). Schopnosti čichové identifikace se progresivně zhoršují s tím, jak se rozvíjí míra postižení Alzheimerovou chorobou (Serby et al., 1991; Suzuki et al., 2004). Tato korelace byla potvrzena také v rámci výzkumu patologických projevů Alzheimerovy choroby v mozku pacienta (Wilson et al., 2007). Úroveň schopností čichové identifikace také predikuje další kognitivní vývoj pacienta (Devanand et al., 2015; Velayudhan et al., 2013). Pacienti s rychle se zhoršujícím čichem se rychle zhoršují i v oblasti kognitivních schopností (Velayudhan et al., 2013).

Zhoršené čichové schopnosti mohou podle některých autorů predikovat nástup Alzheimerovy choroby (Serby et al., 1991). U 47% osob diagnostikovaných s mírnou kognitivní poruchou, kteří zároveň mají poškozený čich, se během dvou let rozvine syndrom demence (Conti et al., 2013). Celková míra progresu do syndromu demence je u pacientů s mírnou kognitivní poruchou 6-15% ročně (Nikolai et al., 2013; Petersen et al., 1999; Petersen, 2004; Petersen et al., 2009). Samotné poškození čichové identifikace ale není dostačujícím prediktorem (Conti et al., 2013). V případě, že se čichová identifikace spojí s dalšími příznaky pozorovatelnými v rané fázi Alzheimerovy choroby, jako jsou kognitivní a funkční testy a neurologické zobrazovací metody, je jejich predikční síla výrazná (Conti et al., 2013; Devanand et al., 2008; Quarmley et al., 2017; Lojkowska et al., 2011). Devanand a kolegové (2008) zaznamenali při 90% specifitě sensitivitu až 85,2% při predikci pomocí věku, skóre MMSE, skóre čichové identifikace, výsledků zobrazování neurologických center, skóre testu verbálního učení a skóre z Dotazníku funkčního stavu. Lojkowska a kolegové (2011) zjistili při specifitě 84% sensitivitu 100% při predikci pomocí neuropsychologických testů a testů čichové identifikace.

Také čichová diskriminace je signifikantně horší u pacientů s mírnou kognitivní poruchou a Alzheimerovou chorobou než u zdravých kontrol (Peters et al., 2003). U pacientů s mírnou kognitivní poruchou je ale zhoršenou diskriminaci možné téměř zcela vysvětlit

zvýšeným čichovým prahem. U pacientů s Alzheimerovou chorobou zodpovídá zvýšený čichový práh za zhoršení čichové diskriminace jen z části. Úroveň čichové diskriminace koreluje se zhoršením v čichové identifikaci a také s výsledky neuropsychologických testů (Djordjevic et al., 2008). Za zhoršení čichové diskriminace při Alzheimerově chorobě tedy do velké míry zodpovídá i poškození v oblasti kognice a paměti.

Podle dosavadních výzkumů jsou z čichových testů testy čichové identifikace nejvhodnějším kandidátem pro použití při rané diagnostice Alzheimerovy choroby (Nordin & Murphy, 2002).

#### 2.4.2.2. Čich a Parkinsonova choroba

Přítomnost poškození čichu u pacientů s Parkinsonovou chorobou je známa již od roku 1975 (Anasari & Johnson, 1975). V současnosti je čichový deficit považován za jeden z hlavních nemotorických příznaků tohoto onemocnění (Kim, 2014). Nějakým druhem poškození čichu trpí 73-82% pacientů (Boesveldt et al., 2008; Domellöf et al., 2017; Double et al., 2003; Haehner et al., 2009), byly ale zaznamenány i hodnoty překračující 90% (Doty et al., 1988). U 45% pacientů je poškození natolik závažné, že se řadí mezi osoby funkčně anosmické (Haehner et al., 2009). Zaznamenáno bylo poškození čichového prahu, čichové paměti, čichové diskriminace i čichové identifikace (Boesveldt et al., 2008; Lötsch et al., 2008; Sobel et al., 2001; Tissingh et al., 2001). Zhoršování čichových schopností může předcházet motorické příznaky Parkinsonovy choroby o několik let (Marras et al., 2005; Ponsen et al., 2004; Tissingh et al., 2001). Ross a kolegové (2008) předpokládají, že pokles čichových schopností začíná 2 až 7 let před nástupem motorických příznaků. Dle studie Parrao a kolegů (2012) je ve chvíli, kdy je Parkinsonova choroba diagnostikovaná čichová porucha většinou již plně rozvinutá.

Variabilita mezi jednotlivými čichovými schopnostmi je u osob s Parkinsonovou chorobou nižší než u zdravé populace (Boesveldt et al., 2008), což může odrážet společný původ poškození u všech čichových funkcí. Za společného původce deficitu je v některých případech považováno poškození periferních čichových funkcí, především zvýšení čichového prahu (Rahayel et al., 2012). Kromě zvýšení čichového prahu bylo prokázáno, že ke zhoršení čichu u pacientů s Parkinsonovou chorobou přispívá také snížená aktivní inhalace odorantu způsobená porušením procesu čichání (Sobel et al., 2001). Schopnosti čichové identifikace a diskriminace ale zůstávají výrazně nižší i v případě že je ve výsledcích zohledněn výše čichového prahu pacientů (Tissingh et al., 2001). Čichová identifikace a diskriminace u pacientů s Parkinsonovou chorobou tedy musí odrážet také nedostatky v centrálním zpracování čichového vjemu. Obě čichové funkce značně závisí na paměti a jsou postiženy především v



případě zhoršení epizodického verbálního učení (Bohnen et al., 2010). Kromě paměti se ale musí celého procesu účastnit také další, při Parkinsonově chorobě poškozené, systémy. Je totiž prokázáno, že pacienti dosahují horších výsledků v čichové identifikaci i v případě, že je jejich čichová paměť zcela v pořádku (Lehrner et al., 1997).

Zhoršená schopnost identifikace pachů je nejvýraznějším čichovým deficitem zaznamenaným u pacientů s Parkinsonovou chorobou (Doty et al., 1988; Sobel et al., 2001; Tissingh et al., 2001). Jednotlivé studie zaznamenaly poškození čichové identifikace u 65-90% pacientů (Boesveldt et al., 2008; Doty et al., 1988; Hawkes et al., 1997). Čichovou identifikaci neovlivňuje užívání medikace na Parkinsonovu chorobu (Doty et al., 1988; Doty et al., 1992). Většina studií shledala schopnosti čichové identifikace nezávislé také na době trvání a míře rozvinutí Parkinsonovy choroby (Boesveldt et al., 2008; Doty et al., 1988; Doty et al., 1992; Double et al., 2003; Tissingh et al., 2001). V rozporu s převládajícím názorem, že poškození čichové identifikace je při nástupu motorických příznaků již plně rozvinuté, jsou výsledky studie Berendse a kolegů (2011), v níž testovali pacienty s čerstvě diagnostikovanou Parkinsonovou chorobou a zaznamenali u nich zhoršování čichové identifikace s délkou trvání a závažností projevů neurodegenerativního onemocnění. Z této skutečnosti usoudili, že korelaci mezi závažností příznaků a zhoršením identifikace pachů je možné zaznamenat pouze na začátku nemoci (Berendse et al., 2011). Důvodem může být efekt podlahy u schopnosti čichové identifikace u pacientů s delší dobou trvání Parkinsonovy choroby (Berendse et al., 2011; Bohnen et al., 2010).

Prevalence poškození čichové diskriminace dosahuje u pacientů s Parkinsonovou nemocí 42% (Boesveldt et al., 2008). Na druhou stranu některé studie nenalezly rozdíly mezi schopnostmi identifikace u zdravých a nemocných vůbec (Potagas et al., 1998). Nesourodé výsledky prevalenčních studií mohou být způsobeny tím, že čichová diskriminace se zhoršuje spolu s délkou trvání onemocnění a rozvojem klinických příznaků Parkinsonovy choroby. Schopnost odlišovat pachy může být také ovlivněna léčbou tohoto onemocnění. Zhoršení čichové diskriminace je tedy pravděpodobně sekundárním následkem degenerativních procesů (Boesveldt et al., 2008; Tissingh et al., 2001).

Čichový práh je u pacientů s Parkinsonovou chorobou oproti zdravým kontrolám zvýšen (Sobel et al., 2001). Zhoršení citlivosti čichu nacházíme u 75% pacientů (Doty et al., 1988). Tento deficit není ovlivněn délkou trvání ani mírou závažnosti příznaků Parkinsonovy choroby a neovlivňuje ho ani léčba tohoto onemocnění (Doty et al., 1988; Quinn et al., 1987).

Nízká úroveň čichových schopností u pacientů s Parkinsonovou chorobou koreluje se zhoršenými výsledky kognitivních testů (Baba et al., 2012). Oproti ostatním pacientům mají

anosmičtí pacienti zhoršenou paměť, pozornost a psychomotorické tempo (Damholdt et al., 2011). Souvislost čichu a exekutivních funkcí v jedné studii prokázána byla (Parrao et al., 2012) a v další nikoli (Damholdt et al., 2011). Nebyla zaznamenána ani korelace mezi čichovou identifikací a výsledky screeningového testu MMSE (Berendse et al., 2011). Na druhé straně byla u pacientů popsána souvislost horších čichových schopností a zhoršování exekutivních funkcí během dalšího vývoje nemoci (Fullard et al., 2016). Úroveň čichových schopností predikuje také vývoj verbální paměti a pozornosti. Horší výsledky čichových testů jsou u pacientů s Parkinsonovou chorobou asociovány s rychlejším a výraznějším zhoršováním kognitivních schopností (Baba et al., 2012; Fullard et al., 2016). U pacientů s poškozeným čichem je také zvýšená pravděpodobnost, že dojde k rozvoji demence při Parkinsonově chorobě (Domellöf et al., 2017). Participantů s nejhorsšími čichovými výsledky mají více než dvakrát větší pravděpodobnost vzniku kognitivního deficitu, než pacienti s nejlepšími čichovými výsledky (Fullard et al., 2016).

Z důvodu brzkého nástupu, vysoké prevalence a stability poškození čichové identifikace v čase je tato čichová funkce nejvhodnější kandidát pro využití ke screeningu Parkinsonovy choroby (Boesveldt et al., 2008). Posouzení schopností čichové identifikace dokáže s velkou přesností rozlišit pacienty s Parkinsonovou chorobou od zdravých kontrol. Senzitivita a specifita diskriminace zdravých a nemocných osob pomocí čichových testů se pohybuje okolo 82% (Boesveldt et al., 2008; Double et al., 2003; Lötsch et al., 2008). Protože se poškození čichové identifikace vyskytuje ještě před rozvojem motorických příznaků, bylo navrženo možné využití čichových testů také jako predikčního nástroje pro vznik Parkinsonovy choroby. Výsledky dvou longitudinálních studií, které sledovaly osoby s funkční anosmií, zjistily, že je u těchto participantů větší pravděpodobnost vzniku Parkinsonovy choroby než v běžné populaci (Haehner, 2007; Ponsen et al., 2004). U anosmických osob pocházejících z rodin s rizikem vývoje Parkinsonovy choroby je pravděpodobnost jejího vzniku zvýšena o 10% (Ponsen et al., 2004). U anosmických osob z běžné populace je pravděpodobnost vzniku Parkinsonovy choroby 7% (Haehner, 2007). Tyto hodnoty jsou vyšší než v normální populaci, kde se prevalence pohybuje mezi 1% a 4% (de Rijk et al., 2000). V navazující 5 leté prospektivní studii bylo zjištěno, že zhoršené čichové schopnosti, především čichová diskriminace, jsou asociovány se zvýšeným rizikem vzniku Parkinsonovy choroby (Ponsen et al., 2009). Testování čichu, především pak čichové diskriminace, ve spojení s dalšími sonografickými nebo tomografickými vyšetřeními může sloužit jako účinný screeningový nástroj pro Parkinsonovu chorobu (Haehner, 2007; Ponsen et al., 2009; Tissingh et al., 2001).

### 3. Cíle a hypotézy

#### 3.1. Cíle práce

Několik předchozích studií ukázalo, že u zdravých osob vyššího věku korelují čichové a kognitivní schopnosti (například Doty et al., 2011; Royall et al., 2002; Westervelt et al., 2005). Hlavním cílem této práce bylo navázat na tyto výzkumy a testovat souvislost čichových schopností seniorů s úrovní jejich kognitivních schopností. Data pro tyto účely byly získány ve dvou po sobě jdoucích letech. Oba roky byly testovány jak čichové tak kognitivní schopnosti. Jejich souvislost byla zkoumána na dvou úrovních:

1. Dvě transversální studie testující souvislost čichových schopností s úrovní kognitivních schopností, každá v jednom roce studie.
2. Výzkum predikce kognitivních schopností v 2. roce studie na základě čichových testů z 1. roku studie.

V každé úrovni byla testována souvislost čichové identifikace a čichové diskriminace zaprvé s výsledky testu MoCA a zadruhé s výsledky Exekutivního kognitivního prediktoru. Cílem tedy bylo získat v každé úrovni dva výsledky. Jeden vyjadřující vztah čichu a kognitivních schopností obecněji. Druhý vyjadřující vztah čichu a exekutivních funkcí.

#### 3.2. Hypotézy

Pro každou z úrovní výzkumu byly stanoveny hypotézy, které byly statisticky testovány. Pro první část výzkumu zkoumající vztah čichu a kognice v průřezové studii byly určeny tyto hypotézy:

- Lepší schopnosti čichové identifikace a diskriminace se budou pojit s lepšími výsledky v testu MoCA.
- Lepší schopnosti čichové identifikace a diskriminace se budou pojit s vyšším skórem exekutivního kognitivního prediktoru.

Pro druhou část výzkumu, která zkoumala, zda je možné na základě čichových testů z 1. roku studie predikovat úroveň kognitivních schopností v 2. roce studie byly určeny následující hypotézy:

- Lepší schopnosti čichové identifikace a diskriminace v 1. roce studie budou predikovat lepší výsledky testu MoCA v 2. roce studie.
- Lepší schopnosti čichové identifikace a diskriminace v 1. roce studie budou predikovat vyšší hodnoty skóre exekutivního kognitivního prediktoru v 2. roce studie.

## 4. Metodika

### 4.1. Participanti

#### 4.1.1. Účastníci studie NANOK

Tato práce je součástí širšího výzkumného projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK) zabývající se změnami kognitivních schopností v průběhu stárnutí. Celkový soubor tvořilo 568 seniorů, kteří byli v roce 2012 zařazeni do testování v rámci projektu NANOK. Studie se účastnili osoby ve věku 60 let a výše, které podepsaly informovaný souhlas a prošly vstupními požadavky projektu.

Tyto požadavky vyžadovaly, aby participant netrpěl známou kognitivní poruchou, psychiatrickou poruchou nebo neurologickou poruchou (epilepsie a další záchvatová onemocnění, Parkinsonova choroba), neprodělal mozkovou mrtvici nebo neutrpěl úraz spojený s bezvědomím, nesměl být léčen ze závislosti na alkoholu, drogách nebo lécích a nesměl procházet léčbou onkologického onemocnění.

Ze vzorku byly vyloučeny osoby s podezřením na nediodagnostikovanou afektivní nebo kognitivní poruchu podle Geriatrické škály deprese, Dotazníku každodenního fungování, Testu cesty (část B), Testu verbální fluence a Filadelfského testu verbálního učení (skládá se z pěti pokusů a oddáleného vybavení, zohledňován byl jen výsledný kompozitní z-skór). V rámci těchto pěti testů byla použita exkluzivní kritéria a vyloučeny byly osoby, které měly výkon horší než 2 standardní odchylky od průměru skupiny v jednom nebo dvou kognitivních testech, a zároveň skórovaly v testech afektivní poruchy méně nebo rovně 10 bodům.

Participanti pocházeli z 12 krajů České republiky. Kontaktování byli internetovou inzercí nebo pomocí oznámení v místních hromadných sdělovacích prostředcích, v čekárnách lékařů, seniorských institucích a na poštách (Nikolai et al., 2015; Štěpánková 2015). Zde uváděná data jsou postavena na testech, které proběhly ve třetím a čtvrtém ročníku longitudinální studie, tedy v roce 2014 a 2015.

##### 4.1.1.1. Účastníci čichového testování v roce 2014

V tomto roce bylo vyšetřeno 463 osob a na základě výše uvedených kritérií bylo do další analýzy zařazeno 410 osob (Štěpánková 2015). Počet participantů oproti předchozím letům studie poklesl o 47 osob. Tito se již nechtěli, nebo nemohli testování zúčastnit, anebo zemřeli. Počet čichových testovacích sad byl omezen, proto byli čichovými pery vybaveni jen administrátoři s větším počtem testovaných participantů. Díky tomu bylo testování čichu v roce 2014 provedeno u 229 osob. Průměrný věk participantů byl 76,13 let (minimum 61 let,

maximum 97 let). Poměr pohlaví byl 40,8% mužů ku 59,2% žen (93 mužů, 135 žen). Nejvyšším dosaženým vzděláním byla základní škola u 12,7% testovaných (29 osob), odborné učiliště u 35,1% testovaných (80 osob), střední škola u 27,6% testovaných (63 osob) a vysoká škola u 24,6% testovaných (56 osob).

#### 4.1.1.2. Účastníci čichového testování v roce 2015

V roce 2015 bylo vyšetřeno 423 osob, na základě výše uvedených kritérií bylo do další analýzy zařazeno 358 osob. Počet participantů oproti předchozím letům studie poklesl o 40 osob. I v tomto případě šlo o zemřelé, a ty, kteří se již nechtěli, nebo nemohli testování zúčastnit. Stejně jako v minulém roce se z důvodu omezeného množství sad čichových per testování čichu zúčastnilo jen 193 osob. Z toho 185 osob bylo testováno první i druhý rok, 44 osob se testování zúčastnilo jen v roce 2014 a 8 jen v roce 2015. Výsledné testování bylo provedeno na 163 osobách. Byli to participant, u kterých byly v obou letech studie k dispozici výsledky ze všech čichových testů, z testu MoCA a ze všech kognitivních testů nezbytných pro tvorbu Exekutivního kognitivního prediktoru. Průměrný věk participantů byl 77,01 let (minimum 62 let a maximum 98 let). Poměr pohlaví byl 37,9% mužů ku 62,1% žen (72 mužů a 118 žen). Nejvyšším dosaženým vzděláním byla základní škola u 12,6% testovaných (24 osob), odborné učiliště u 33,7% testovaných (64 osob), střední škola u 30% testovaných (57 osob) a vysoká škola u 23,7% testovaných (45 osob).

## 4.2. Design studie

Samotné vyšetřování provádělo 25 administrátorů. Jednalo se o psychology nebo odborníky ze sociální praxe. Každý z nich nejprve prošel kurzem administrace a vyhodnocování dotazníků. Veškeré informace byly administrátorům poskytnuty také ve formě podrobného tištěného manuálu. Datum testování bylo zvoleno tak, aby mělo od předchozího vyšetření téže osoby odstup 10-12 měsíců. Testování probíhalo buď u participanta doma, nebo v kanceláři administrátora. Sezení trvalo přibližně 2 hodiny (v závislosti na kognitivním stavu a pohotovosti participanta). Rozložení testů záleželo na identifikačním čísle účastníka studie. V případě, že bylo číslo liché, byla nejprve administrována skupina testů začínající testem MoCA. Pokud bylo číslo sudé, byla administrována jako první skupina testů začínající testem MMSE. Mezi oběma bloky testů byla přestávka vyplněna testováním čichu.

Pořadí provedení čichových testů se také lišilo v závislosti na čísle participanta. Bylo-li číslo sudé, byl nejprve administrován test čichové identifikace. Naopak v případě licheho čísla

byla nejdříve testována čichová diskriminace. Pořadí administrace dotazníků si mohl administrátor zvolit sám. Dotazníky mohl vyplnit buď testovaný, nebo mu je mohl administrátor přečíst.

### 4.3. Administrované testy

#### 4.3.1. Kognitivní testy

Neuropsychologická baterie se v obou letech částečně lišila. V prvním i druhém ročníku byly administrovány následující testy: MoCA (Nasreddine et al., 2005), MMSE (Folstein et al., 1975; Štěpánková et al., 2015), Kategorická fluence a Fonemická fluence (Kopeček a Štěpánková, 2009), test cesty A a B (Bezdicek et al., 2012), Geriatrická škála deprese (Nikolai et al., 2013; Sheikh & Yesavage, 1986) a Dotazník funkčního stavu (Bezdicek et al., 2011; Pfeffer et al., 1982) a Pražský Stroopův test (podle Victoria Stroop Test: Troyer et al., 2006; Bezdicek et al., 2015).

V roce 2014 byl k základní testové baterii přidán Reyův auditorně-verbální test učení (Bezdicek et al., 2014b), Dotazník subjektivních poruch paměti (Thomas-Anterion et al., 2004), Test čtverce (Štěpánková et al., 2015), Test 16 slov s okamžitým vybavením (Grober et al., 2009), Test bicyklu (Bolceková et al., 2014) a NANOK screen (Panenková et al., 2015).

V roce 2015 byl navíc administrován Stručný test vizuální paměti (Benedict et al., 1996), Vybavení příběhu (Lezak et al., 2012), Číselný rozsah, Symboly – kódování (Wechsler, 1997), Filadelfský test verbální učení (Bezdicek et al., 2014a).

Z těchto testů byly pro účely našeho výzkumu použity testy MoCA a MMSE, a dále test Kategorické a Fonemické verbální fluence, test cesty a Pražský Stroopův test.

##### 4.3.1.1. MoCA (Montreal Cognitive Assessment test)

Jedná se o cca 10 minutový kognitivní test. Tento test byl vyvinut jako nástroj k detekci mírné kognitivní poruchy, v současnosti se používá k měření kognitivních funkcí obecně (Rossetti et al., 2011). Skládá se z 12 úkolů. Mezi tyto úkoly patří opakování pěti slov a jejich vybavení po pěti minutách (test krátkodobé paměti) (5 bodů). Test kreslení ciferníku, překreslení trojrozměrné krychle (vizuálně prostorové schopnosti) a Test cesty B (celkem 5 bodů). Fonemická fluence (1 bod), Test párové verbální abstrakce (exekutivní funkce a jazykové schopnosti) (2 body). Test udržení pozornosti založený na ťuknutí prstu při zaznamenání signálu (písmeno A v řadě jiných písmen) (1 bod). Dále Sedmičkový test, při kterém participant postupně odečítá číslo sedm od čísla sto (3 body) a opakování řady čísel

popředu i pozadu (pozornost, koncentrace a pracovní paměť) (2 body). Test pojmenování obrázků tří zvířat (lev, velbloud a nosorožec) (3 body) a zopakování dvou komplexních vět (jazykové schopnosti) (2 body). Administrována je také skupina otázek hodnotící orientaci v čase a prostoru (6 bodů). Maximální počet bodů, kterého je možno dosáhnout je 30 bodů. Výsledný počet bodů je suma bodů získaných v jednotlivých testech (Nasreddine et al., 2005).

#### 4.3.1.2. MMSE (Mini-Mental State Examination)

MMSE je test složený z 11 otázek, které jsou administrovány během 5 až 10 minut. Používá se k posouzení kognitivních schopností u seniorů a odhalení případné mírné kognitivní poruchy nebo demence. Test obsahuje oddíl otázek zaměřených na orientaci v čase a prostoru (celkem 10 bodů), Sedmičkový test (koncentrace a pracovní paměť) (5 bodů), dále má participant za úkol zopakovat tři slova (3 body) a vybavit si je po krátké prodlevě (pozornost a verbální paměť) (3 body), pojmenovat dva předměty (2 body), zopakovat větu (jazykolam) (1 bod), porozumět a provést tři pokyny (3 body), porozumět psanému pokynu (1 bod), napsat větu (1 bod) a překreslit obrazec (jazykové schopnosti a praxe) (1 bod). Maximální počet získatelných bodů je 30 (Folstein et al., 1975 Štěpánková et al., 2015).

#### 4.3.2. *Exekutivní kognitivní prediktor*

Testy kategorické a fonémické verbální fluence se spolu s Testem cesty (Trailmaking test) a Pražským Stroop testem řadí mezi testy hodnotící úroveň exekutivních funkcí (Nikolai et al., 2013; Nikolai et al., 2016). U testů fonémické a kategorické verbální fluence se na výsledcích kromě exekutivních funkcí podílí také verbální schopnosti participanta. V každém z těchto testů má participant za úkol vyjmenovat co nejvíce slov patřící do určité kategorie nebo začínající na určité písmeno během 60 vteřin. (Arbuhnot & Frank, 2000; Nikolai et al., 2016). Ke konstrukci kompozitního skóre byly použity výsledky verbální fluence v kategorii “zvířata” a výsledky fonémické fluence pro písmena P a K (Nikolai, et al., 2015). Test cesty se skládá z dvou částí. V první části (A) má participant za úkol propojit body označené čísly tak, aby postupoval vzestupně od čísla 1 k číslu 25. V druhé části (B) musí participant propojovat body, které jsou označeny střídavě číslicemi a písmeny, a to opět vzestupně od čísla 1 k číslu 13. Měřená je doba, kterou participantovi zabere splnění úkolu. Skór Testu cesty byl vytvořen poměrem výsledků druhého a prvního testu (B/A). Toto relativní skóre nejlépe odráží exekutivní schopnosti a snižuje vliv motorické rychlosti a rychlosti vizuálního průzkumu na výsledek (Arbuhnot a Frank, 2010). Pražský Stroop test je česká varianta Victoria Stroop testu



(Bezdíček et al., 2015). Tento test se skládá ze tří listů. Na prvním listu jsou zobrazené barevné body, na druhém jsou barevně vytištěna slova nesouvisející s barevností (nebo, kdy, nad, ale) a na třetím jsou barevně vytištěna jména barev. Standardní barvy tisku jsou červená, modrá, žlutá a zelená. Pokusné osobě je měřena doba, za kterou vysloví barvy jednotlivých slov na každém listu (Spreen & Strauss 1998). Skór pražského Stroopova testu jsme získali vydělením času třetí úlohy časem první úlohy ( $C/D = \text{colors/dots}$ ). Výsledné skóre nejlépe odráží úroveň exekutivních schopností a zároveň snižuje vliv psychomotorické rychlosti na výsledek testu (Bezdíček et al., 2015). Všechny použité testy byly administrovány v obou letech studie, tedy v roce 2014 i v roce 2015. Složením skórů dosažených v těchto testech bylo vytvořeno kompozitní skóre exekutivního kognitivního prediktoru (Cardenas et al., 2011; Smith et al., 2009). Využití kompozitního skóre snižuje množství statistických testů, které je nutné provést. Společné hodnocení několika testů umožňuje komplexnější zkoumání exekutivních funkcí. Umožňuje přesnější měření u starší populace, kde jsou zastoupeni lidé s různou úrovní exekutivních schopností, a také lépe sleduje změny v exekutivních schopnostech během času (Crane et al., 2008). Pro vytvoření souhrnného skóru bylo třeba sjednotit výsledky jednotlivých měření tak aby byly tyto hodnoty mezi sebou porovnatelné a všechny se na výsledném skóru podílely srovnatelnou měrou. Proto byl výsledný skór každého participanta sumou Z-skórů výsledků jednotlivých testů (Smith et al., 2009).

#### 4.3.3. *Sniffin' Sticks*

K ohodnocení čichových schopností participantů byla použita čichová pera 'Sniffin' Sticks' (Hummel et al., 1997). Jedná se o fixy naplněné vonnou látkou. Fixy se administrují ve třech sadách, jedna sada vyšetřuje detekční práh, druhá identifikaci a třetí diskriminaci. V naší studii jsme administrovali pouze sadu identifikace a sadu diskriminace. Sadu testující práh jsme z testování vyřadili, kvůli její vyšší časové náročnosti, která by seniory při již tak rozsáhlé neuropsychologické a čichové baterii příliš zatížila.

Při administraci jednotlivých čichových per participantovi byl postup vždy stejný. Po odejmutí víčka administrátor prezentoval vůni tak, že špičku pera umístil na několik sekund před každou nosní dírkou participanta. Pořadí per v identifikační i diskriminační sadě bylo stanoveno číslem pera, respektive číslem trojice per. Pořadí, v jakém byla prezentována jednotlivá pera v rámci trojice, bylo předepsáno, aby opakující se volba pořadí administrátorem nemohla ovlivnit výsledky.

#### 4.3.3.1. Identifikace

Identifikační sada se skládá z 16 jednotlivých per, každé naplněné látkou s jiným pachem v nadprahové koncentraci. Participant má za úkol správně vybrat zdroj pachu ze čtyř nabízených možností. Administrátor poskytne participantovi k dispozici 16 stránkový sešítek se čtyřmi možnostmi pro každé pero. Ve formuláři ke skórování identifikace poté participant volí jednu z odpovědí (a, b, c nebo d), případně popisuje vůni vlastními slovy. V případě, že označí správnou odpověď, získává 1 bod, pokud označí odpověď špatnou, získává 0 bodů. Maximální počet bodů, které je možné získat je 16 (Hummel, 1997).

#### 4.3.3.2. Diskriminace

Sada diskriminace se skládá z 16 trojic per. Dvě pera v každé trojici jsou naplněna totožnou látkou a jedno pero z trojice látkou odlišnou. Úkolem participanta je mezi třemi pachy rozpoznat pach odlišný. V každé trojici je jedno pero označeno červenou, jedno modrou a jedno zelenou barvou. Zelené pero je vždy naplněno odlišným pachem než modré a červené (zelená tedy je vždy správnou odpovědí). Před testováním diskriminace je participant požádán, aby zavřel oči. Tím se zabrání, aby si barevného označení fixů spojil se správnými odpověďmi a tím ovlivnil své skóre. Administrátor ve formuláři pro test diskriminace zaznamenává barvy, které participant vybral jako odlišné. Pokud participant správně označí pero s odlišným pachem, získává 1 bod, pokud označí nesprávné pero, získává 0 bodů. Maximální možný počet bodů je 16 (Hummel, 1997).

#### 4.3.4. *Dotazník Subjektivní ohodnocení vlastního čichu*

Dotazník Subjektivní ohodnocení vlastního čichu byl vytvořen pro účely tohoto výzkumu adaptací dotazníku “Between-Group Comparison on Taste and Smell Ability” (Smeets et al, 2009). Dotazník se skládá z 18 otázek. U prvních dvou otázek hodnotí participant subjektivní úroveň čichu a chuti. Dále následují dvě otázky, které mají za cíl zjistit, jestli participant pracoval v prostředí, které by mohlo poškodit jeho čich. Nakonec je administrováno 14 otázek mapujících citlivost čichu a chuti participanta.

#### 4.3.5. *Dotazník Chemical Sensitivity Scale (CSS)*

Česká varianta dotazníku CSS byla vyvinuta z původní anglické verze, kterou vytvořil Nordin a kolegové (2003). Jedná se o dotazník vyhodnocující úroveň citlivosti osoby k chemickým a pachovým látkám v prostředí. Přizpůsobení pro českou seniorskou populaci

proběhlo po prvotním překladu v rámci pilotní studie. Pilotní studie se zúčastnilo 10 lidí, z toho 8 žen a 2 muži. Věkový průměr participantů byl 75,5 let (minimum 68 let, maximum 85 let).

#### 4.4. Statistická analýza

Veškerá statistická analýza v této práci byla provedena pomocí programu IBM SPSS 22. Využita byla trial verze tohoto statistického softwaru, kterou je možné zdarma získat na webových stránkách developera. Tento program dokáže pracovat s tabulkami ve formátu excel, ve kterých byla zaznamenána naše data. Pro potřeby analýzy jsme spárovali každého participanta s jeho výsledky z obou let v každém testu. Testování, u kterých nebyly k dispozici výsledky z jednoho roku, se neúčastnili analýzy. Do analýzy byly zapojeni jen participanté s kompletními výsledky všech sledovaných hodnot.

Případné jednotlivé nezodpovězené položky v čichových testech byly skórovány jako chybné. Skór v testech MoCA a MMSE byl odborně určen administrátorem a my jsme ve statistických analýzách pracovali již jen s výslednou hodnotou. Skór exekutivního kognitivního prediktoru byl vypočítán výše popsaným způsobem.

Design studie byl založen na testování asociace mezi výsledky kognitivních a čichových testů jednotlivých participantů. Tato analýza proběhla v rámci každého ročníku a také meziročně. Cílem naší práce bylo ověřit, zda mohou výsledky čichových testů v prvním roce studie (2014) predikovat výsledky kognitivních testů v prvním a v druhém roce studie (2014 a 2015). Pro vyhodnocení vztahu byla použita korelační a regresní analýza. Výběr samotných testů závisel na tom, zda mají jednotlivé proměnné normální rozložení. Proto byl proveden Kolmogorov-Smirnov test. Tento test ukázal, že předpoklady normality nespĺňuje žádná z proměnných kromě Exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015 (Kolmogorov/Smirnov  $p=0,2$ ). Citlivost parametrických testů k narušení statistiky v důsledku nenormálního rozložení je výrazně ovlivněna velikostí vzorku. V případě dostatečně velkého vzorku není nutné zohledňovat, zdali mají proměnné normální rozdělení. V tomto ohledu byla velikost našeho vzorku (163 osob) dostačující a mohli jsme použít parametrické testy (Field, 2010). U testů identifikace a diskriminace čichu byla pomocí Box-plotu také zkontrolována přítomnost efektu stropu (případ, kdy se výsledky většiny participantů nachází v blízkosti maximální hodnoty skóre) u jednotlivých proměnných. Tento efekt nebyl nalezen.

Korelační analýza byla provedena pomocí Pearsonova korelačního koeficientu ve všech případech, kromě korelace vzdělání s čichem a kognicí. V tom případě byla provedena pomocí Kendallova korelačního koeficientu. Výsledky korelační analýzy mohou nabývat hodnot -1 až

1, z čehož -1 a 1 znamená naprostou závislost proměnných a 0 jejich naprostou nezávislost. Pomocí korelační analýzy zjišťujeme, zdali proměnné mají nebo nemají vzájemný vztah. Vztah pohlaví s kognicí a čichem byl testován pomocí Studentova t-testu. Ostatní statistické testy byly provedeny pomocí regresní analýzy. Lineární regresní analýza se využívá v případě, kdy prověřujeme, zdali má jedna nebo více nezávislých proměnných vliv na hodnotu závislé proměnné. (Lepš 1996).

Pro hodnocení výkonu participanta v čichové oblasti byl vyhodnocen test čichové identifikace a test čichové diskriminace. Pro hodnocení kognitivních schopností byly k dispozici výsledky testu MoCA, testu MMSE a skóre Exekutivního kognitivního prediktoru. Výsledky screeningových testů MoCA a MMSE spolu dobře korelovaly (Pro rok 2014: Pearsonova korelace=0,574;  $p < 0,01$ . Pro rok 2015: Pearsonova korelace=0,618;  $p < 0,01$ ), proto byl k dalšímu zpracování vybrán pouze jeden screeningový test. Jako zástupce, pro naše potřeby lépe zachycující kognitivní schopnosti participantů byl zvolen test MoCA. Tento test je vhodnější pro rozpoznávání mírnějších kognitivních deficitů a na rozdíl od MMSE má dobrou citlivost i pro mírnou kognitivní poruchu (Štěpánková 2015). Skóre exekutivního kognitivního prediktoru bylo použito pro hodnocení exekutivní části kognitivních schopností. Při výpočtu regrese byly jako závislé proměnné zvoleny výsledky kognitivního testu MoCA a skóre exekutivního kognitivního prediktoru, jako nezávislá proměnná pak výsledky čichových testů. Do testů byly dále zapojeny jako matoucí proměnné (confoundings) věk, pohlaví, vzdělání participantů a v některých případech výsledky kognitivních testů z prvního roku. Volba výsledků kognitivních testů jako závislé proměnné a čichových jako nezávislé proměnné nevypovídá o kauzalitě jejich vztahu.

S těmito proměnnými bylo dále pracováno v rámci korelační a regresní analýzy. Nejprve byla provedena korelační analýza jednotlivých čichových testů, kognitivních testů, věku a pohlaví. Poté byla provedena regresní analýza. Předpokladem regresního modelu je normální rozdělení reziduí. Normální rozdělení reziduí bylo nalezeno u regresní analýzy pouze u proměnných z roku 2014. V ostatních případech měla rezidua nenormální rozdělení. I v tomto případě však není nutné nenormálnost reziduí zohledňovat, pokud disponujeme dostatečně velkým vzorkem. Náš vzorek byl dostatečně velký (163 osob), a proto jsme přistoupili k regresní analýze, i přestože nebyly splněny její předpoklady (Field, 2010).

Do regresního modelu byly nejprve vloženy proměnné věk, pohlaví a vzdělání, aby bylo možné odfiltrovat jejich vliv. Poté byly v některých analýzách vloženy případné další proměnné, jejichž vliv bylo třeba kontrolovat. Nakonec byly vloženy čichová identifikace a diskriminace.

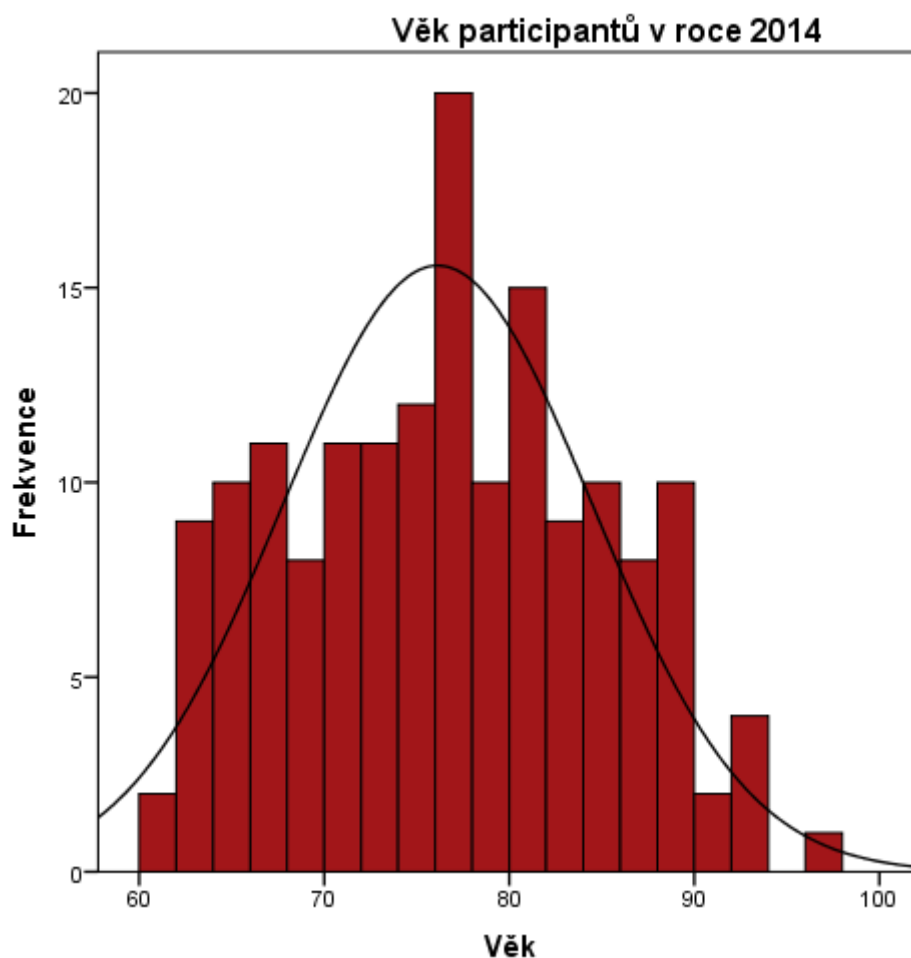
## 5. Výsledky

### 5.1. Vztahy v rámci čichových a kognitivních schopností

Před hodnocením souvislostí mezi kognitivními a čichovými schopnostmi byl nejprve zkoumán vztah věku a výsledků kognitivních i čichových testů. V mnohých studiích byl prokázán vliv věku na výkon čichových i kognitivních schopností (Doty, 1984; Hummel, 1997; Wilson et al., 2002). Proto bylo vhodné nejprve prověřit, jestli tento vztah nalezneme i v našich datech. Následně byla provedena korelační analýza pro zúčastněné proměnné uvnitř skupin kognitivních testů a čichových testů. Provedena byla také popisná statistika zkoumaného vzorku (tabulka 1, 2 a 3). Věková skladba participantů je graficky znázorněna v grafu 1.

	N	Minimum	Maximum	Průměr	Medián	SD
Věk v roce 2014	163	61	97	76,13	76	8,353
Identifikace 2014	163	0	16	11,13	12	3,265
Diskriminace 2014	163	2	16	10,80	11	3,155
Identifikace 2015	163	0	16	10,61	11	3,386
Diskriminace 2015	163	3	16	10,38	11	2,846
EKP 2014	163	-4,30	7,33	0,392	0,272	2,547
EKP 2015	163	-4,75	7,89	0,229	0,141	2,688
MoCA 2014	163	15	30	25,17	26	2,840
MoCA 2015	163	15	30	24,49	25	3,391
MMSE 2014	163	22	30	27,52	28	2,047
MMSE 2015	163	20	30	27,23	28	2,334

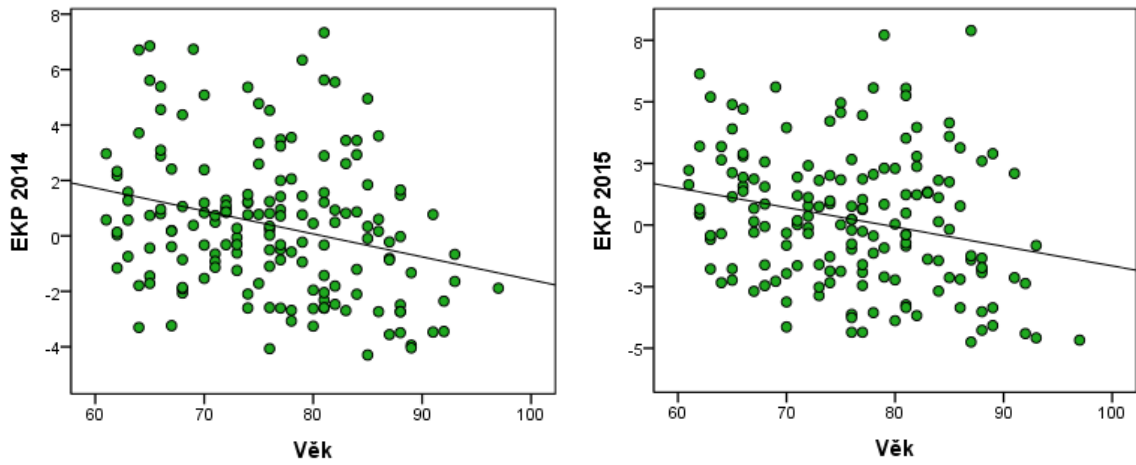
Tabulka 1: Deskriptivní statistika pro skóre čichové identifikace, čichové diskriminace, exekutivního kognitivního prediktoru (EKP), v testu Montreal Cognitive Assessment (MoCA) a Mini Mental State Exam (MMSE) v letech 2014 a 2015.



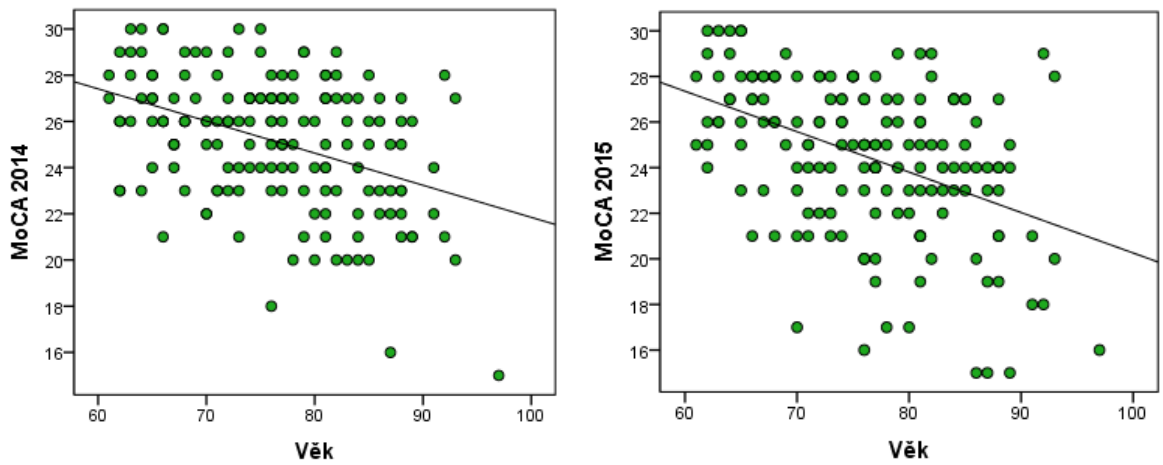
Graf 1: Histogram věkového rozložení vzorku.

### 5.1.1. Korelace věku s kognitivními a čichovými schopnostmi

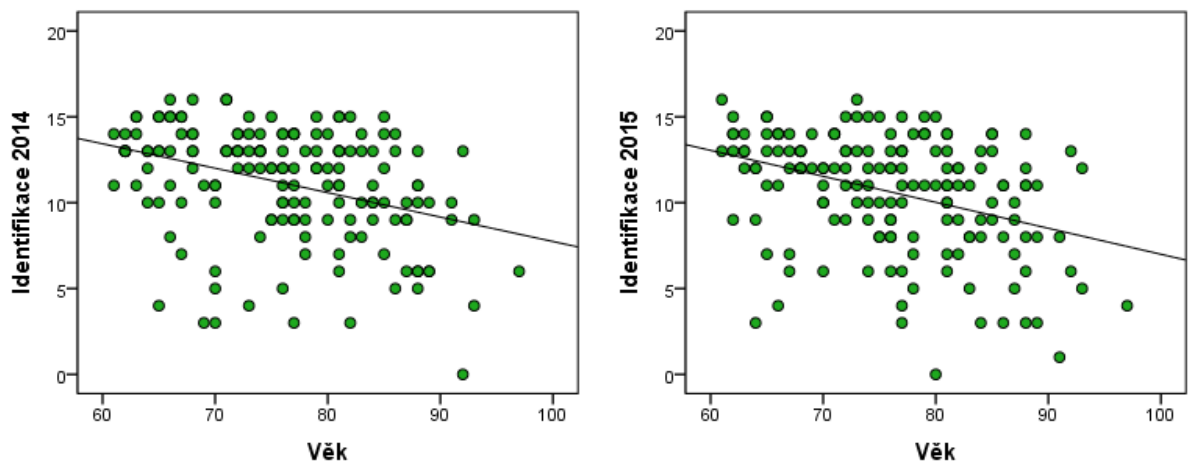
V rámci korelační analýzy věku a ostatních proměnných byla zjištěna negativní korelace věku s exekutivním kognitivním prediktorem v prvním ( $r=-0,272$ ;  $p<0,01$ ) i v druhém roce studie ( $r=-0,245$ ;  $p<0,01$ ) (graf 2). Věk negativně koreloval také s výsledky MoCA testů v prvním ( $r=-0,409$ ;  $p<0,01$ ) a druhém roce studie ( $r=-0,437$ ;  $p<0,01$ ) (graf 3) a s výsledky testů čichové identifikace v prvním ( $r=-0,364$ ;  $p<0,01$ ) i druhém roce studie ( $r=-0,373$ ;  $p<0,01$ ) (graf 4). Ve vztahu věku a čichové diskriminace nebyla zaznamenána korelace v prvním ( $r=-0,099$ ;  $p=0,210$ ), ani v druhém roce studie ( $r=-0,134$ ;  $p=0,087$ ) (graf 5).



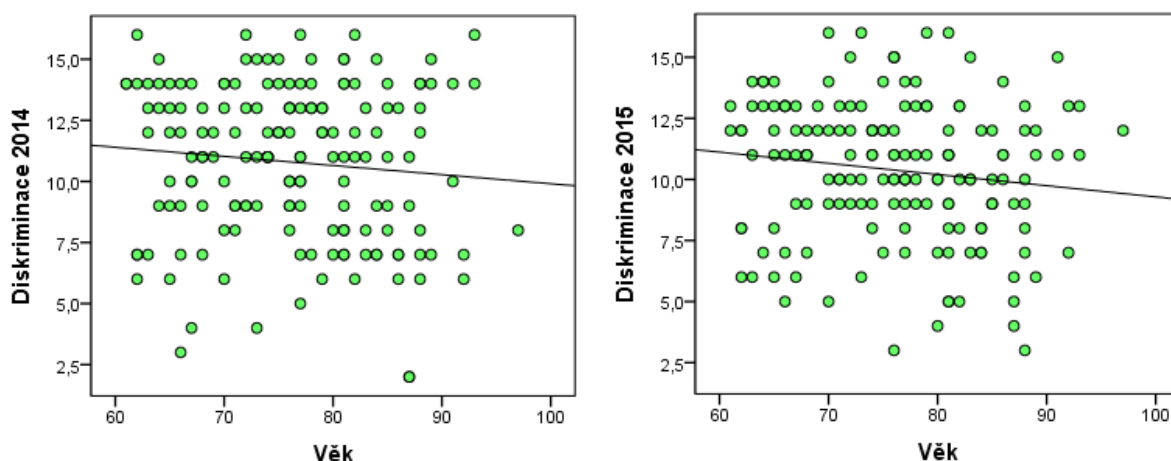
Graf 2: Korelace EKP s věkem v roce 2014 (vlevo) a 2015 (vpravo).



Graf 3: Korelace testu MoCA s věkem v roce 2014 (vlevo) a 2015 (vpravo).



Graf 4: Korelace čichové identifikace s věkem v roce 2014 (vlevo) a 2015 (vpravo).



Graf 5: Vztah čichové diskriminace a věku v roce 2014 (vlevo) a 2015 (vpravo).

### 5.1.2. Korelace čichových testů

Při korelační analýze čichových testů bylo zjištěno, že hodnoty čichové identifikace mezi oběma roky studie spolu signifikantně pozitivně korelují. Stejně tak byla nalezena pozitivní korelace mezi oběma roky u výsledků čichové diskriminace. Čichová identifikace a čichová diskriminace spolu ale nekorelují v rámci jednotlivých let ani meziročně (tabulka 2).

		Identifikace 2015	Diskriminace 2014	Diskriminace 2015
Identifikace 2014	r	0,512	-0,017	-0,102
	p	<0,01	0,834	0,196
	N	163	163	163
Identifikace 2015	r		0,036	-0,018
	p		0,650	0,822
	N		163	163
Diskriminace 2014	r			0,508
	p			<0,01
	N			163

Tabulka 4: Korelace čichových testů. Signifikantní výsledky korelace na úrovni  $p < 0,01$  jsou zvýrazněny barevně.

### 5.1.3. Korelace kognitivních testů

Hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru signifikantně pozitivně korelovaly mezi jednotlivými roky studie. Také u výsledků testu MoCA byla nalezena pozitivní korelace mezi hodnotami v roce 2014 a v roce 2015. Pozitivní korelace byla zjištěna také mezi exekutivním kognitivním prediktorem a testem MoCA a to v rámci roku 2014, 2015 i meziročně (tabulka 3).



		EKP 2015	MoCA 2014	MoCA 2015
EKP 2014	r	0,68	0,259	0,291
	p	<0,01	<0,01	<0,01
	N	163	163	163
EKP 2015	r		0,223	0,332
	p		<0,01	<0,01
	N		163	163
MoCA 2014	r			0,677
	p			<0,01
	N			163

Tabulka 3: Výsledky korelační analýzy pro EKP) a test MoCA pro oba roky studie. Všechny výsledky jsou signifikantní na úrovni  $p < 0,01$ .

#### 5.1.4. Čichové a kognitivní rozdíly mezi pohlavími

Pomocí Studentova t-testu byl prověřen vliv pohlaví na hodnoty čichových a kognitivních testů. Muži byli v analýze označeni kódem 0, ženy kódem 1. Statistická analýza neprokázala, že by se muži a ženy lišili ve skóre testu čichové identifikace z roku 2014. Oproti tomu ve skóre testu identifikace z roce 2015 dosahovali muži signifikantně nižších výsledků v porovnání se ženami. V testu čichové diskriminace v roce 2014 dosahovali muži signifikantně vyššího skóre, ve stejném testu z roku 2015 ale rozdíly mezi pohlavím nebyly nalezeny (tabulka 4).

		Průměr	SE	df	t	p
Identifikace 2014	Muž	10,52	3,291	161	-1,859	0,065
	Žena	11,50	3,211		-1,847	0,067
Diskriminace 2014	Muž	11,53	3,039	161	2,303	0,023
	Žena	10,37	3,156		2,326	0,022
Identifikace 2015	Muž	9,37	3,575	161	-3,709	0,000
	Žena	11,33	3,063		-3,561	0,001
Diskriminace 2015	Muž	10,52	2,972	161	0,465	0,642
	Žena	10,30	2,782		0,457	0,648

Tabulka 4: Výsledky t-testu pro vztah pohlaví a čichové identifikace a pohlaví a čichové diskriminace v roce 2014 a v roce 2015.

Statistická analýza neprokázala rozdíly mezi pohlavím v hodnotách exekutivního kognitivního prediktoru nebo testu MoCA v žádném z ročníků studie (tabulka 5).

		Průměr	SE	df	t	p
EKP 2014	Muž	0,105	2,850	161	-1,097	0,274
	Žena	0,559	2,351		-1,043	0,299
MoCA 2014	Muž	25,37	2,329	161	0,689	0,492
	Žena	25,05	3,104		0,742	0,459
EKP 2015	Muž	-0,259	2,795	161	-1,780	0,077
	Žena	0,513	2,596		-1,746	0,083
MoCA 2015	Muž	24,08	3,336	161	-1,172	0,243
	Žena	24,73	3,416		-1,180	0,240

Tabulka 5: Výsledky t-testu pro vztah pohlaví a hodnot EKP a pohlaví a výsledky testu MoCA v roce 2014 a v roce 2015.

### 5.1.5. Vliv vzdělání na čichové a kognitivní testy

Pomocí Pearsonova korelačního koeficientu byl zjištěn vliv úrovně vzdělání na čichové a kognitivní testy. Vzdělání bylo hodnoceno podle dosažené úrovně jako základní (1), odborné učiliště (2), střední škola (3) a vysoká škola (4). Vztah vzdělání a čichových schopností nebyl prokázán v žádném z případů (tabulka 6). Naopak vyšší vzdělání se signifikantně pojí s lepším výkonem ve všech kognitivních testech (tabulka 7).

		Identifikace 2014	Diskriminace 2014	Identifikace 2015	Diskriminace 2015
Vzdělání	$t_k$	0,048	0,045	0,054	0,080
	p	0,436	0,465	0,379	0,200
	N	163	163	163	163

Tabulka 6: Výsledky korelační analýzy vzdělání a výsledků čichových testů.

		EKP14	MoCA_14	EKP15	MoCA_15
Vzdělání	$t_k$	0,251	0,3	0,228	0,238
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	N	163	163	163	163

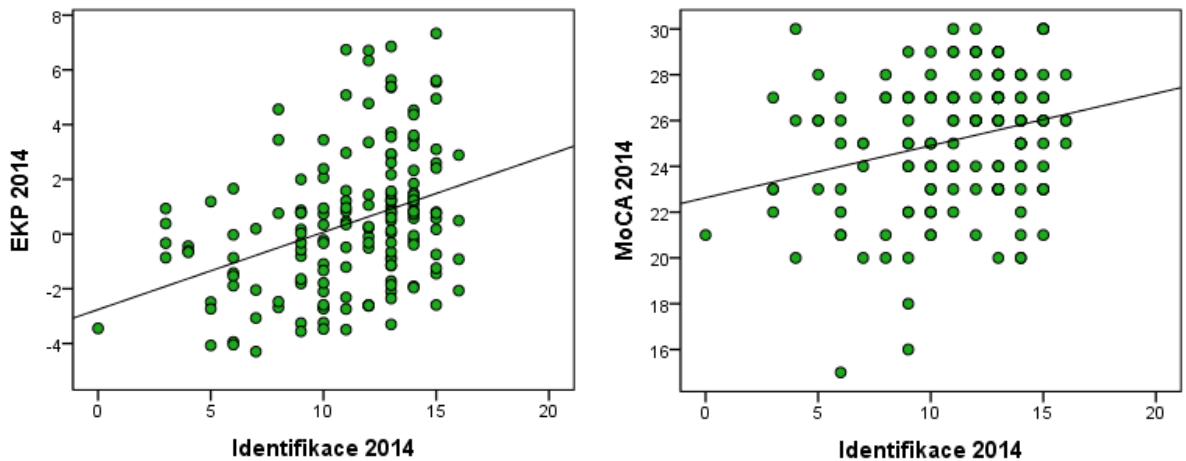
Tabulka 7: Výsledky korelační analýzy vzdělání s výsledky kognitivních testů. Signifikantní výsledky korelace na úrovni  $p < 0,01$  jsou zvýrazněny barevně.

## 5.2. Průřezové studie vztahu čichových schopností s úrovní kognitivních schopností.

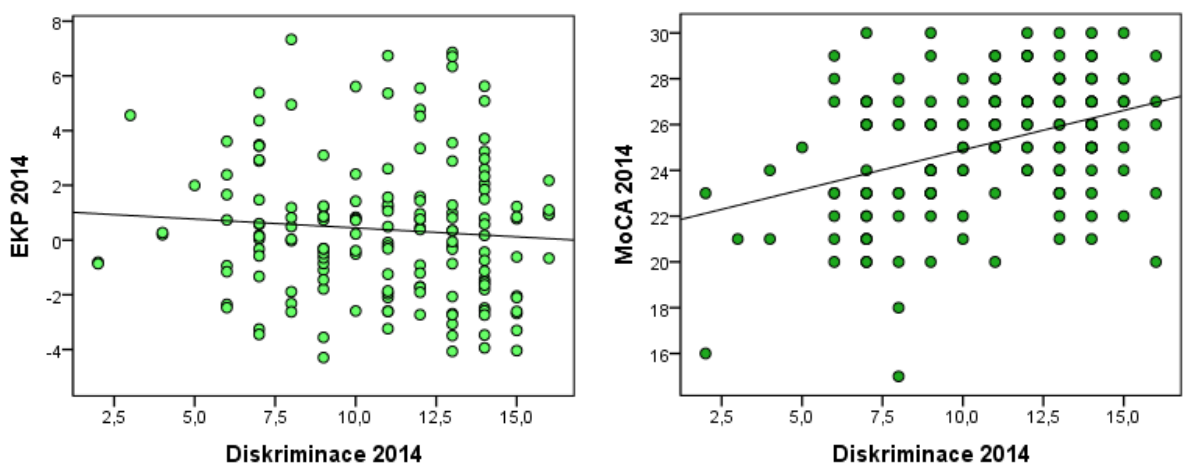
### 5.2.1. Průřezové studie z roku 2014

#### 5.2.1.1. Korelace čichových a kognitivních schopností v roce 2014

V korelační analýze výsledků čichových a kognitivních testů z roku 2014 byla nalezena signifikantní pozitivní korelace mezi čichovou identifikací a exekutivním kognitivním prediktorem a mezi čichovou identifikací a testem MoCA (graf 6). Čichová diskriminace pozitivně korelovala pouze s výsledky testu MoCA (graf 7). Výsledky korelační analýzy jsou zaznamenány v tabulce 8.



Graf 6: Korelace čichové identifikace EKP a testem MoCA v roce 2014.



Graf 7: Vztah čichové diskriminace s EKP a testem MoCA v roce 2014.

		EKP 2014	MoCA 2014
Identifikace 2014	r	0,363	0,262
	p	<0,01	<0,01
	N	163	163
Diskriminace 2014	r	-0,080	0,384
	p	0,308	<0,01
	N	163	163

Tabulka 8: Korelace mezi čichovou identifikací a diskriminací a EKP a výsledkem v testu MoCA. Signifikantní výsledky korelace na úrovni  $p < 0,01$  jsou zvýrazněny barevně.

#### 5.2.1.2. Vliv čichových schopností v roce 2014 na hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2014

K ověření vztahu čichových schopností a exekutivních funkcí při kontrolování efektu možných matoucích proměnných (confoundings) byla provedena regresní analýza. Regresní analýza testovala vliv věku, pohlaví, vzdělání, čichové identifikace a čichové diskriminace na hodnotu exekutivního kognitivního prediktoru z roku 2014. Testovaný model signifikantně predikoval hodnotu exekutivního kognitivního prediktoru (tabulka 9).

R <sup>2</sup>	Upravené R <sup>2</sup>	df	F	p
0,257	0,233	5, 157	10,869	<0,01

Tabulka 9: Výsledky regresní analýzy pro model vysvětlující hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2014.

Proměnné věk, vzdělání a čichová identifikace vykazaly signifikantní příspěvek do regresního modelu. Se zvyšujícím se věkem dochází se snižování hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru. Vyšší vzdělání se pojilo s vyšší hodnotou exekutivního kognitivního prediktoru. Také lepší výkon v čichové identifikaci byl asociován s vyšší hodnotou exekutivního kognitivního prediktoru. Diskriminace a pohlaví neměly signifikantní vliv na predikci hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru (tabulka 10).

	B	SE	Beta	t	p
Konstanta	0,567	2,345		0,242	0,809
Věk	-0,053	0,023	-0,174	-2,299	0,023
Pohlaví	0,380	0,390	0,072	0,975	0,331
Vzdělání	0,840	0,188	0,320	4,472	<0,01
Identifikace	0,201	0,058	0,258	3,447	<0,01
Diskriminace	-0,082	0,057	-0,102	-1,439	0,152

Tabulka 10: Regresní koeficienty věku, pohlaví, vzdělání, čichové identifikace a čichové diskriminace z roku 2014 na hodnotu exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2014.

### 5.2.1.3. Vliv čichových schopností na výsledky v testu MoCA v roce 2014

Při hodnocení vlivu výsledků čichových testů na výsledky testu MoCA v roce 2014 byly do regresního modelu vloženy proměnné věk, pohlaví, vzdělání, identifikace a diskriminace. Tento model signifikantně predikoval hodnotu exekutivního kognitivního prediktoru (tabulka 11).

R <sup>2</sup>	Upravené R <sup>2</sup>	df	F	p
0,393	0,374	5, 157	20,343	<0,01

Tabulka 11: Výsledky regresní analýzy pro model vysvětlující výsledky testu MoCA v roce 2014.

Věk, vzdělání a čichová diskriminace měly signifikantní přínos do modelu vysvětlujícího výsledky testu MoCA. Zvyšující se věk se pojil se zhoršováním výsledků v testu MoCA. Vyšší vzdělání bylo asociováno s vyšším skóre v testu MoCA a lepší skóre v čichové diskriminaci se pojilo s lepšími výsledky v testu MoCA. Identifikace a pohlaví neměly signifikantní vliv na hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru (tabulka 12).

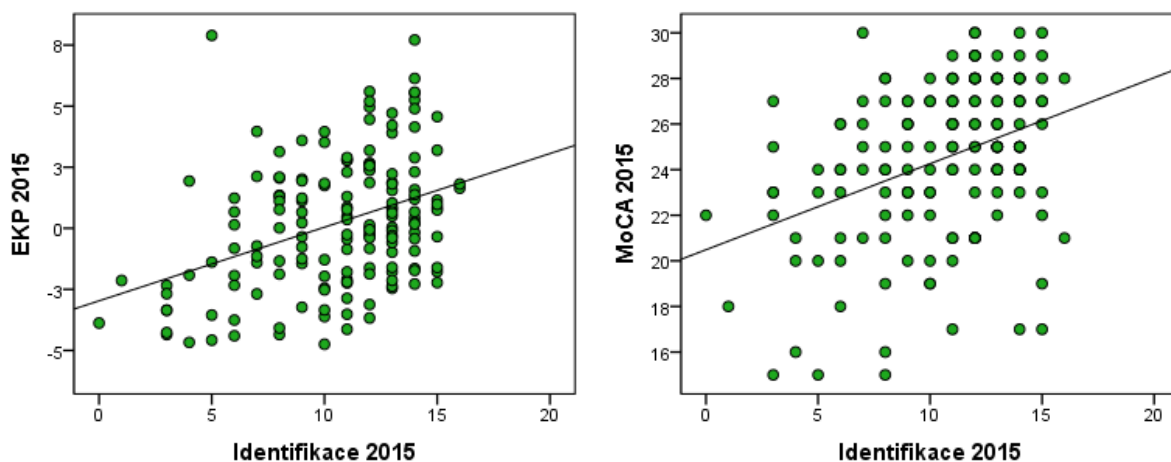
	B	SE	Beta	t	p
Konstanta	27,139	2,364		11,481	<0,01
Věk	-0,114	0,023	-0,334	-4,896	<0,01
Pohlaví	-0,049	0,393	-0,008	-0,125	0,901
Vzdělání	0,863	0,189	0,295	4,562	<0,01
Identifikace	0,104	0,059	0,120	1,769	0,079
Diskriminace	0,299	0,058	0,332	5,195	<0,01

Tabulka 12: Regresní koeficienty věku, pohlaví, vzdělání, čichové identifikace a čichové diskriminace z roku 2014 na hodnotu výsledků testu MoCA v roce 2014.

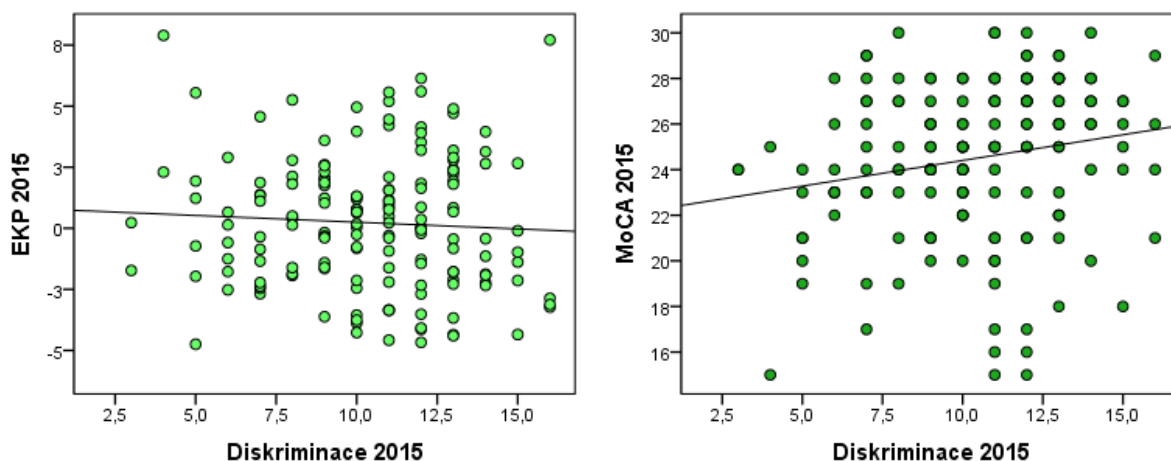
### 5.2.2. Průřezové studie z roku 2015

#### 5.2.2.1. Korelace čichových a kognitivních schopností v roce 2015

V korelační analýze výsledků čichových a kognitivních testů z roku 2015 byla nalezena signifikantní pozitivní korelace mezi čichovou identifikací a exekutivním kognitivním prediktorem a mezi čichovou identifikací a testem MoCA (graf 8). Čichová diskriminace pozitivně korelovala pouze s výsledky testu MoCA (graf 9). Výsledky korelační analýzy jsou uvedeny v tabulce 13.



Graf 8: Korelace čichové identifikace s EKP a testem MoCA v roce 2015.



Graf 9: Vztah čichové diskriminace s EKP a testem MoCA v roce 2015.

		EKP 2015	MoCA 2015
Identifikace 2015	r	0,380	0,377
	p	<0,01	<0,01
	N	163	163
Diskriminace 2015	r	-0,058	0,189
	p	0,459	0,016
	N	163	163

Tabulka 13: Korelace mezi čichovou identifikací a diskriminací a EKP a testem MoCA. Signifikantní výsledky korelace na úrovni  $p < 0,01$  jsou zvýrazněny tmavou barvou. Signifikantní výsledky korelace na úrovni  $p < 0,05$  jsou zvýrazněny světlou barvou.

#### 5.2.2.2. Vliv čichových schopností na hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015

Do regresního modelu hodnotícího vliv výsledků čichových testů na hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015 byly vloženy proměnné věk, pohlaví, vzdělání, čichová identifikace a čichová diskriminace. Model signifikantně predikoval hodnotu exekutivního kognitivního prediktoru (tabulka 14).

R <sup>2</sup>	Upravené R <sup>2</sup>	df	F	p
0,249	0,225	5, 157	10,421	<0,01

Tabulka 14: Výsledky regresní analýzy pro model vysvětlující hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015.

Vzdělání a čichové identifikace měly signifikantní příspěvek do regresního modelu. Vyšší dosažené vzdělání bylo asociováno s vyšší hodnotou exekutivního kognitivního prediktoru. Lepší výkon v čichové identifikaci se pojil s vyšší hodnotou exekutivního kognitivního prediktoru. Věk, čichová diskriminace a pohlaví, neměly signifikantní vliv na hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru (tabulka 15).

	B	SE	Beta	t	p
Konstanta	-0,282	2,430		-0,116	0,908
Věk	-0,045	0,024	-0,140	-1,846	0,067
Pohlaví	0,604	0,419	0,109	1,440	0,152
Vzdělání	0,864	0,202	0,311	4,274	<0,01
Identifikace	0,207	0,062	0,260	3,328	<0,01
Diskriminace	-0,092	0,066	-0,098	-1,388	0,167

Tabulka 15: Regresní koeficienty věku, pohlaví, vzdělání, čichové identifikace a čichové diskriminace z roku 2015 na hodnotu exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015.

### 5.2.2.3. Vliv čichových schopností na výsledky v testu MoCA v roce 2015

Do regresního modelu hodnotícího vliv čichových testů na výsledky testu MoCA v roce 2015 byly vloženy proměnné věk, pohlaví, vzdělání, identifikace a diskriminace. Tento model signifikantně predikoval výsledky testu MoCA (tabulka 16).

R <sup>2</sup>	Upravené R <sup>2</sup>	df	F	p
0,338	0,317	5, 157	16,040	<0,01

Tabulka 16: Výsledky regresní analýzy pro model vysvětlující výsledky testu MoCA v roce 2015.

Věk, vzdělání a čichové identifikace měly signifikantní příspěvek do regresního modelu. Vyšší věk se pojil s nižším skóre v testu MoCA. Naopak vyšší dosažené vzdělání a lepší výkon v čichové identifikaci byly asociovány s vyšším skóre v testu MoCA. Pohlaví a čichová diskriminace neměly signifikantní vliv na výsledky testu MoCA. (tabulka 17).



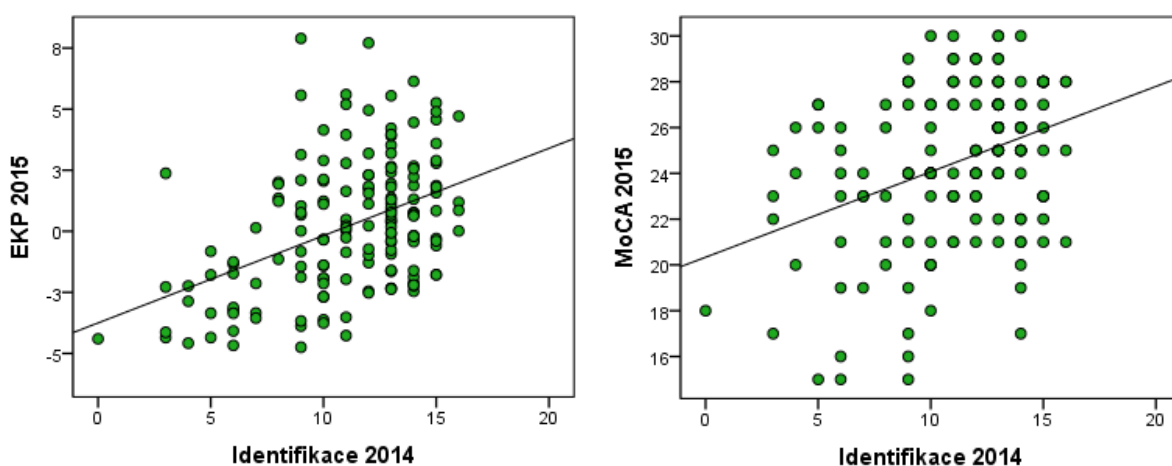
	B	SE	Beta	t	p
Konstanta	28,217	2,878		9,804	<0,01
Věk	-0,135	0,029	-0,334	-4,681	<0,01
Pohlaví	0,263	0,497	0,037	0,529	0,598
Vzdělání	0,979	0,239	0,280	4,089	<0,01
Identifikace	0,213	0,073	0,212	2,893	<0,01
Diskriminace	0,147	0,079	0,123	1,865	0,064

Tabulka 17: Regresní koeficienty věku, pohlaví, vzdělání, čichové identifikace a diskriminace z roku 2015 na výsledky testu MoCA v roce 2015.

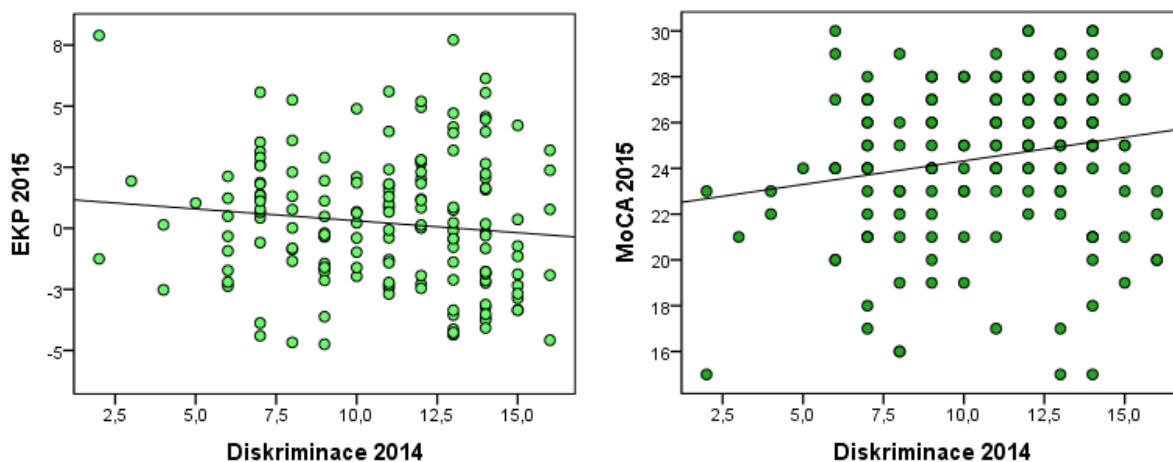
### 5.3. Vztah čichových schopností v 1. roce studie s úrovní kognitivních schopností v 2. roce studie

#### 5.3.1. Korelace čichových schopností v roce 2014 a kognitivních schopností v roce 2015

Korelační analýza výsledků čichových testů z roku 2014 s výsledky kognitivních testů z roku 2015 odhalila podobné výsledky jako v případě, kdy všechny proměnné pocházely z jednoho roku studie. Identifikace opět pozitivně korelovala s exekutivním kognitivním prediktorem i s testem MoCA (graf 10). Stejně tak diskriminace znovu pozitivně korelovala pouze s testem MoCA (graf 11). Výsledky korelační analýzy jsou zaznamenány v tabulce 18.



Graf 10: Korelace čichové identifikace v roce 2014 s EKP a testem MoCA v roce 2015.



Graf 11: Vztah čichové diskriminace v roce 2014 s EKP a testem MoCA v roce 2015. Korelace nebyla signifikantní pro vztah čichové diskriminace z roku 2014 s EKP z roku 2015.

		EKP 2015	MoCA 2015
Identifikace 2014	r	0,434	0,359
	p	<0,01	<0,01
	N	163	163
Diskriminace 2014	r	-0,114	0,192
	p	0,147	0,014
	N	163	163

Tabulka 18: Korelace mezi čichovou identifikací a diskriminací z roku 2014 a EKP a testem MoCA z roku 2015. Signifikantní výsledky korelace na úrovni  $p < 0,01$  jsou zvýrazněny tmavou barvou. Signifikantní výsledky korelace na úrovni  $p < 0,05$  jsou zvýrazněny světlou barvou.

### 5.3.2. Vliv čichových schopností v roce 2014 na hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015

Do regresního modelu zkoumajícího vliv čichové identifikace a čichové diskriminace z roku 2014 na výsledky exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015 byly vloženy proměnné věk, hodnota exekutivního kognitivního prediktoru z roku 2014, pohlaví, vzdělání, čichová identifikace a čichová diskriminace z roku 2014. Hodnota exekutivního kognitivního prediktoru z roku 2014 byla do modelu vložena jako kontrola počáteční kognitivní úrovně. Tento model signifikantně predikoval hodnotu exekutivního kognitivního prediktoru (tabulka 19).

R <sup>2</sup>	Upravené R <sup>2</sup>	df	F	p
0,524	0,506	6, 156	28,665	<0,01

Tabulka 19: Výsledky regresní analýzy pro modely vysvětlující hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015.

Signifikantním příspěvkem do modelu byla hodnota exekutivního kognitivního prediktoru z roku 2014, vzdělání a čichové identifikace z roku 2014. Vyšší hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru z roku 2014 byly asociovány s vyššími hodnotami exekutivního kognitivního prediktoru z roku 2015. Vyšší dosažené vzdělání se pojilo s vyšší hodnotou exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015. Lepší čichová identifikace v roce 2014 se pojila s vyšší hodnotou exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015. Věk, pohlaví a výkon v čichové diskriminaci v roce 2014 neměly signifikantní přínos do modelu. (tabulka 20).

	B	SE	Beta	t	p
Konstanta	-2,301	1,988		-1,158	0,249
Věk	-0,004	0,020	-0,012	-0,198	0,843
EKP 2014	0,578	0,068	0,547	8,543	0,000
Pohlaví	0,447	0,331	0,080	1,348	0,180
Vzdělání	0,374	0,169	0,135	2,217	0,028
Identifikace 2014	0,170	0,051	0,206	3,309	0,001
Diskriminace 2014	-0,053	0,049	-0,063	-1,098	0,274

Tabulka 20: Regresní koeficienty věku, exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2014 (EKP 2014), pohlaví, vzdělání a čichové identifikace a čichové diskriminace z roku 2014 na hodnoty exekutivního kognitivního prediktoru v roce 2015.

### 5.3.3. Vliv čichových schopností v roce 2014 na výsledky v testu MoCA v roce 2015

Regresní analýza hodnotící vliv čichových funkcí v roce 2014 na výsledky testu MoCA z roku 2015 byla provedena vložím věku, výsledků testu MoCA z roku 2014, pohlaví, vzdělání, čichové identifikace a čichové diskriminace z roku 2014 do regresního modelu. Model signifikantně predikoval výsledky testu MoCA (tabulka 21).

R <sup>2</sup>	Upravené R <sup>2</sup>	df	F	p
0,532	0,514	6, 156	29,605	<0,01

Tabulka 21: Výsledky regresní analýzy pro modely vysvětlující výsledky testu MoCA v roce 2015.

Vzdělání a výsledky testu MoCA z roku 2014 měly signifikantní příspěvek do regresního modelu. Vyšší věk byl asociován s horším výkonem v testu MoCA. Vyšší dokončené vzdělání, lepší výsledky testu MoCA v roce 2014 a lepší čichová identifikace se pojily s lepšími výsledky v testu MoCA v roce 2015. Pohlaví a výkon v čichové diskriminaci neměly signifikantní přínos do modelu. (tabulka 22).

	B	SE	Beta	t	p
Konstanta	9,315	3,371		2,763	0,006
Věk	-0,059	0,026	-0,144	-2,233	0,027
MoCA 2014	0,660	0,084	0,553	7,863	0,000
Pohlaví	0,718	0,413	0,102	1,738	0,084
Vzdělání	0,480	0,212	0,137	2,269	0,025
Identifikace 2014	0,139	0,062	0,134	2,231	0,027
Diskriminace 2014	-0,025	0,065	-0,023	-0,385	0,700

Tabulka 22: Regresní koeficienty věku, výsledků testu MoCA v roce 2014, čichové identifikace a čichové diskriminace z roku 2014 na výsledky v testu MoCA v roce 2015.

## 6. Diskuze

Tato práce se zabývá možnou souvislostí kognitivních schopností s čichovými schopnostmi. Cílem provedené studie bylo navázat na delší dobu probíhající výzkum vztahu kognice a čichových schopností. Předchozí výzkum se však většinou orientoval na vztah čichu a kognice u osob postižených onemocněním. Jednalo se především o neurodegenerativní nebo psychiatrické choroby, které mohou ovlivňovat jak kognitivní, tak čichové schopnosti. V naší studii jsme svou pozornost zaměřili na zdravé seniory.

### 6.1. Změny čichu a kognice spojené se stárnutím

Výsledky naší studie ukázaly vliv věku na hodnotu exekutivních funkcí i kognitivních funkcí obecně. Tento výsledek se shoduje s dosavadními výzkumy v této oblasti (Wecker et al., 2000). Pokles obecných kognitivních schopností během stárnutí (v našem případě hodnocených pomocí testu MoCA), který jsme zjistili v naší studii, je v souladu s výsledky dřívějších studií (Malek-Ahmadi et al., 2015). Výsledky testování vlivu věku na pokles exekutivních funkcí značně ovlivňuje definici pojmu “exekutivní funkce”, a také způsob jakým je tato kognitivní doména testována. V našem případě  $\frac{3}{5}$  skóre v exekutivním kognitivním prediktoru tvořily testy verbální fluence. Ve výsledcích tedy nesmíme opomenout ani verbální schopnosti participantů, které se také odráží v hodnotách exekutivního kognitivního prediktoru. Již dřívější studie zaznamenaly značný překryv těchto dvou kognitivních domén (Glisky et al., 2007) a pokles spojený se stárnutím byl zaznamenán také pro schopnost verbální fluence (Singh-Manoux et al., 2012). Tyto výsledky jsou tedy v souladu s našimi nálezy.

V oblasti čichových schopností jsme zaznamenali očekávaný pokles identifikace během stárnutí. Tento výsledek je v souladu s předchozími výzkumy (Doty et al., 1984; Larson et al., 2004; Lehrner et al., 1999o). V našem výzkumu jsme nesledovali přesný průběh stárnutí schopnosti čichové identifikace, z předchozích studií ovšem vyplývá, že se tato čichová funkce začíná zhoršovat po 40tém roce života. Po 60tém roce života se zhoršování čichové identifikace zrychluje (Doty et al., 1984, Sorokowska et al., 2015). Věkové rozpětí našeho vzorku spadá do tohoto období rychlejšího zhoršování. Stárnutí čichové identifikace není po většinu života ovlivňováno pohlavím (Larsson et al., 2000). Ženy si udržují lepší schopnosti identifikace až do 85. roku života, poté se mezipohlavní rozdíly stírají (Larsson et al., 2004). Z toho tedy vyplývá, že v tomto období u žen dochází k výraznějšímu poklesu schopností čichové identifikace.

Oproti našim předpokladům čichová diskriminace nekorelovala s věkem. Tento výsledek je v rozporu s nálezy většiny dřívějších výzkumů (Hedner et al., 2010; Hulshoff Pol et al., 2000; Kaneda et al., 2000; Schiffman a Pasternak, 1979). Vysvětlením odlišných výsledků našeho výzkumu může být charakter původních studií. Například Kaneda a kolegové (2000) a Schiffman a Pasternak (1979) ve svých studiích porovnávali skupinu velmi mladých osob se skupinou osob v seniorském věku. Stejný charakter měl také další výzkum, který porovnával mladé osoby s osobami ve věku 45 až 65 let (Hulshoff Pol et al., 2000). Studie provedená na populačním vzorku 170 osob ve věku 30 až 87 let našla pokles schopností diskriminace během stárnutí. Bohužel se ale nevěnovala otázce, kdy k tomuto poklesu přesně dochází (Hedner et al., 2010). Věkové složení skupin testovaných osob naznačuje, že k poklesu v čichové diskriminaci dochází před 45. rokem. Naše výsledky popisují pouze období po 60. roce života. To, že jsme v naší studii nezaznamenali zhoršování čichové diskriminace mezi 61. a 97. rokem života, může být důsledkem specifického charakteru stárnutí této čichové funkce s brzkým nástupem zhoršování během dospělosti a následnou stagnací schopností čichové diskriminace ve stáří.

## 6.2. Souvislost čichu a kognice: Transverzální výsledky

V této části studie jsme se zaměřili na vztah čichu a kognice v rámci dvou transversálních testování. Očekávali jsme, že čichová diskriminace i identifikace budou korelovat s oběma kognitivními testy. Výsledky analýzy potvrdily naše hypotézy z části.

### 6.2.1. Identifikace

Naše výsledky v oblasti čichové identifikace potvrdily předpokládaný vztah mezi čichovou identifikací a exekutivním kognitivním prediktorem. Vztah čichové identifikace a exekutivních funkcí byl zkoumán již dříve. Tyto studie se zaměřovaly na otázku, zda je možné pomocí poklesu kognitivních funkcí vysvětlit pokles v čichových funkcích (Hedner et al., 2010; Larsson et al., 2004; Royall et al., 2002). Výsledky těchto studií potvrdily souvislost exekutivních funkcí a schopností čichové identifikace. Oproti tomu ve studii Royall a kol. (2002) nebyla úroveň exekutivních funkcí asociována s čichovou identifikací. Jediným prediktorem, který byl nalezen v této studii, byla schopnost verbálního učení. Je však třeba upozornit, že v každé ze zmíněných studií byly exekutivní funkce testovány jiným způsobem. V případě studie Hednera a kol. (2010) se jednalo pouze o test zpětného opakování čísel z Wechslerovy škály inteligence pro dospělé, III revize (WAIS III). Larsson a kol. (2004) použili

dva testy, Test kostky z WAIS III a test Hanojské věže (test se skládá z plochy se třemi kúly a kužele tvořeného kruhy s různými průměry, cílem testu je přesunout kužel kruh po kruhu z jedné strany hrací plochy na druhou, žádný z kruhů nikdy nesmí být překryt kruhem s větším průměrem. Royall a kolektiv (2002) použili k hodnocení exekutivních funkcí kompozitní baterii testů EXIT25. Výsledky testu EXIT25 jsou do určité míry podobné našemu kompozitnímu skóru exekutivního kognitivního prediktoru (Stokholm et al., 2005). Dle studie, která hodnotila spolehlivost testu EXIT25 při testování exekutivních funkcí u seniorů, bylo zjištěno, že kromě exekutivních funkcí testuje i další kognitivní oblasti, mimo jiné verbální paměť, psychomotorické tempo, nebo pozornost. Test EXIT25 koreloval také s testy obecné kognice. Z toho důvodu by se test EXIT25 měl řadit spíše mezi testy globálních kognitivních funkcí (Campbell et al., 2014). Jak již bylo popsáno v literárním přehledu, výsledky vztahu testů obecných kognitivních schopností a čichové identifikace se v uskutečněných studiích značně liší. Vliv dalších kognitivních oblastí na výsledky testu EXIT25 tak mohl způsobit jeho neprůkazný vliv na čichovou identifikaci ve studii Royall a kol. (2002).

Vztah úrovně obecné kognice a schopností čichové identifikace byl nejednoznačný i v naší studii. Výsledky testu MoCA sice korelovaly s čichovou identifikací v obou letech, při regresní analýze bylo ale zjištěno, že čichová identifikace vysvětluje výsledky testu MoCA pouze v druhém roce studie. V obou ročnících byl zaznamenán stejný trend, který pojil lepší schopnost identifikace s lepší úrovní obecné kognice. Testů zkoumajících obecnou kognitivní úroveň existuje relativně velké množství. Jedná se o krátké testy, které zkoumají základní kognitivní funkce, mimo jiné paměť, vizuálně prostorové schopnosti nebo verbální schopnosti. Součástí těchto testů jsou také otázky zaměřené na orientaci v čase a prostoru. Nejpoužívanější z nich je patrně test MMSE. Studie testující vztah kognice a čichu používají test MoCA zřídka. Ve dvou studiích, které test MoCA použily, byl prokázán jeho vztah s čichovou identifikací (Lafaille-Magnan et al., 2017; Quarmley et al., 2017). Test MMSE, který podle našich výsledků výrazně koreluje s testem MoCA, byl použit ve více studiích. Olofsson a kolegové (2009) a Westervelt a kolegové (2005) zaznamenali pozitivní korelaci čichové identifikace a výsledků testu MMSE. Hawkins a Pearlson (2011) také našli korelaci mezi čichovou identifikací a testem MMSE, neprokázali však, že by test MMSE byl signifikantním prediktorem testu čichové identifikace, pokud byl vzat v potaz věk participantů. Naproti tomu Sohrabi a kolegové (2009) ani Elsner (2001) nenalezli signifikantní korelaci čichové identifikace a výsledků testu MMSE. Elsnerova (2001) studie byla ale značně specifická tím, že testovala 21 osob starších 100 let (průměrný věk participantů byl 105 let) a autor sám předpokládá, že tyto výsledky nejsou reprezentativní. Royall a kolegové (2002) a Larsson a kolegové (2000) nezjistili, že by

skóre testu MMSE bylo signifikantním prediktorem výsledků testů čichové identifikace. Testy obecné kognice jsou primárně vyvinuty ke screeningu chorob výrazně poškozujících kognitivní schopnosti. Podle recentní studie je test MoCA dostatečně citlivý také pro jemnější poškození kognice, jmenovitě pro diagnostiku mírné kognitivní poruchy (Štěpánková et al., 2015). I v případě mírné kognitivní poruchy se ale stále jedná o patologickou úroveň kognitivních schopností. Z toho důvodu mohou být tyto testy, kvůli efektu stropu, nedostatečně citlivé pro hodnocení kognice zdravé populace, což může být zdrojem neprůkaznosti vztahů obecné kognice a čichové identifikace. V naší studii se tato možnost týká spíše testu MMSE, který nebyl použit ve statistickém hodnocení. Průměrná hodnota MMSE byla v roce 2014 27,5 bodů, v roce 2015 27,2 bodů. Maximální možné skóre bylo 30 bodů a dosáhlo ho v obou letech 16,6% participantů. V případě MoCA testu byla průměrná hodnota v roce 2014 25,2 a v roce 2015 24,5. Maximální možné skóre bylo 30 bodů. V roce 2014 ho dosáhlo 3,7% a v roce 2015 ho dosáhlo 3,1%.

#### 6.2.2. *Diskriminace*

Test obecné kognice MoCA se v naší studii pojil také s úrovní čichové diskriminace. Lepší výkon v diskriminaci byl asociován s lepším výsledkem v testu MoCA. Není nám známo, že by jiné studie použily test MoCA ke zkoumání vztahu kognice a čichové diskriminace u zdravých participantů. Naše výsledky jsou ale v souladu se studií, která při zkoumání stejného vztahu použila pro hodnocení kognitivních schopností test MMSE a test CAMCOG-R (Sohrabi et al., 2012).

Vztah mezi úrovní exekutivních funkcí a schopností čichové diskriminace jsme nenalezli. V jediné, nám známé studii zabývající se tímto tématem byla zaznamenána signifikantní negativní asociace mezi čichovou diskriminací a výsledky exekutivních funkcí (Hedner et al., 2010). Trend, který Hedner a kol. (2010) zaznamenal, jsme ve svých datech pozorovali také. Jedná se o překvapivý náález, který se ovšem Hedner a kol. (2010) ve své práci nesnaží nijak vysvětlit. Nejsou nám známy žádné mechanismy, které by mohly mít za následek tento efekt. Ve studiích, které testovaly osoby s kognicí poškozenou patologickými vlivy, bylo zjištěno, že s rozvíjejícím se kognitivním poškozením, tedy i zhoršujícími se exekutivními schopnostmi, se zhoršuje také čichová diskriminace (Boesveldt et al., 2008; Djordjevic et al., 2008). Ani tyto studie tedy, zdá se, nenabízejí možnosti k objasnění zjištěného efektu. Bylo by jistě vhodné provést nové studie zaměřené na asociaci čichové diskriminace a exekutivních schopností u zdravých lidí. Studie by měly být zopakovány s příhodněji zvolenými testy exekutivních funkcí. Hedner a kol. (2010) k testování použil pouze opakování čísel pozpátku z



WAIS III. Tento test není příliš vhodný proto, že ho někteří autoři řadí spíše mezi testy hodnotící pozornost a pracovní paměť (Nikolai et al., 2016).

### 6.2.3. *Predikce úrovně kognitivních schopností pomocí čichových funkcí*

V poslední části studie jsme se pokusili zjistit, zda čichové schopnosti v prvním roce studie mohou predikovat kognitivní schopnosti v druhém roce studie. Naše výsledky naznačují, že lepší schopnosti čichové identifikace predikují lepší schopnosti exekutivních funkcí, a také lepší obecné kognitivní schopnosti v druhém roce. Do regresních analýz, které vedly k těmto výsledkům, byly jako prediktory zapojeny i výsledky testovaných kognitivních testů z prvního roku studie. Tím jsme se vyvarovali možných, falešně pozitivních výsledků způsobených meziroční korelací jednotlivých kognitivních testů a korelací testů čichových schopností a testů kognice v rámci ročníků. V případě čichové diskriminace byla zaznamenána korelace pouze s testem obecné kognice MoCA. Tento vztah ale nebyl potvrzen po zahrnutí proměnných věku, výsledků testu MoCA z prvního roku studie, pohlaví a vzdělání do modelu. Z těchto výsledků vyplývá, že společná variabilita v hodnotách čichové diskriminace a testu MoCA je vysvětlitelná působením věku, pohlaví, nebo korelací výsledků testů MoCA mezi oběma roky, a korelací těchto výsledků s čichovými testy v rámci jednotlivých let.

Výsledky naší studie se shodují s výsledky dvou tříletých studií, které shodně prokázaly, že úroveň schopností čichové identifikace dokáže predikovat míru poklesu kognitivních schopností (Graves et al., 1999; Royall et al., 2002). Royall a kol. (2002) použili ve své studii k měření obecné kognice test MMSE. Graves a kol. (1999) měřili kognitivní schopnosti pomocí testu CASI (test obecné kognice, z jehož subtestů je možné složit skóre testu MMSE). V obou studiích byly navíc účastníci rozděleni do tří skupin podle úrovně čichových schopností. V případě studie Graves a kol. (1999) se v testech obecné kognice zhoršovala rychleji skupina s nejhoršími čichovými výsledky. Ve studii Royall a kol. (2002) bylo po rozdělení účastníků tímto způsobem nalezeno zhoršení obecné kognice pouze u skupiny s nejhoršími čichovými výsledky. Royall a kol. (2002) do své studie zapojili kromě testů obecné kognice také test exekutivních funkcí, test EXIT25. Pomocí něho prokázali, že čichová identifikace predikuje zhoršování exekutivních funkcí. Naše výsledky se tedy shodují i s touto částí jejich výsledků. Naproti tomu Swan a Carmelli (2002) ve své téměř 5 let trvající studii nenalezli vztah mezi počátečními schopnostmi čichové identifikace a schopnostmi exekutivních funkcí. V této studii byli účastníci rozděleni do dvou skupin podle toho, jestli byla jejich čichová identifikace poškozena (10 a méně bodů v testu B-SIT) nebo ne. V jejich výsledcích bylo takto binárně upravené skóre schopno predikovat větší pokles ve verbální paměti, ale ne ve vizuální paměti

a v exekutivních funkcí. Wilson a kol. (2006) polemizují, že možným důvodem proč Swan a Carmelli (2002) nezaznamenali vztah čichové identifikace a exekutivních funkcí může být právě to, že schopnost čichové identifikace testovali jako binární veličinu. Testování pomocí binární veličiny má menší citlivost k rozdílům v predikovaných hodnotách. Existuje ale také možnost, že doba, po kterou jsme schopni predikovat exekutivní funkce pomocí čichové identifikace, je časově omezená, a že 5 let je již příliš dlouhé časové období. Tuto možnost podporuje skutečnost, že studie, které trvaly kratší dobu, signifikantně prokázaly schopnost čichové identifikace predikovat exekutivní funkce. Ke zcela odlišným výsledkům než jaké jsme získali v naší studii, dospěli Sohrabi a kol. (2012). Sohrabi a kol. ve své tříleté studii, na rozdíl od ostatních studií tohoto typu, testovali jak čichovou identifikaci, tak čichovou diskriminaci a čichový práh. Oproti očekávání zjistili, že predikce poklesu obecných kognitivních schopností je možná pomocí čichové diskriminace, nikoli však pomocí čichové identifikace nebo čichového práhu. Autoři testovali kognitivní schopnosti pomocí testu CAMCOG-R. Participanti byli rozděleni na ty, jejichž kognitivní schopnosti se zhoršují a na ty, jejichž kognitivní schopnosti zůstávají stejné. Výsledky ukázaly, že participanti s horším skóre čichové diskriminace se budou s větší pravděpodobností řadit mezi zhoršující se skupinu. Tyto výsledky však mohl ovlivnit design studie, který neumožnil hodnotit míru kognitivního zhoršení. Další studie testující zdravé participanty se bohužel nepokoušeli zkoumat predikční schopnosti jiných čichových funkcí kromě čichové identifikace (Graves et al., 1999; Royall et al., 2002; Swan & Carmelli, 2002). Z výsledků studie Sohrabi a kol. ovšem vyplývá, že testování samotné čichové identifikace není dostačující, byť se může jevit jako nejvhodnějším kandidátem pro predikci poklesu kognitivních funkcí.

#### 6.2.4. *Limity studie a další směřování*

Naše studie byla součástí jedinečného projektu NANOK (Štěpánková et al., 2015), díky čemuž měla možnost testovat vývoj kognice a čichu na rozsáhlém reprezentativním vzorku populace zdravých seniorů bez kognitivního poškození.

Mezi nedostatky naší studie se mohou řadit testy, které jsme použili k vytvoření exekutivního kognitivního prediktoru. Tento skór se skládal z výsledků Testu cesty, Pražského Stroop testu a testu verbální fluence. Tyto testy ovšem kromě exekutivních funkcí testují také jiné kognitivní funkce. Na výsledku Testu cesty a Pražského Stroop testu se kromě exekutivních funkcí podílí také psychomotorické tempo a pozornost. K odstínění vlivu psychomotorického tempa jsme skóre Pražského Stroop testu upravili dle Bezdíčka a kolegů (2015), vydělením času třetí úlohy časem první úlohy, která není náročná na exekutivní zpracování a odráží tak

pouze psychomotorické tempo. Podobně skóre testu cesty vznikl vydělením skóre z druhého testu skórem z prvního testu. Ten opět odráží především úroveň psychomotorického tempa a ne exekutivních funkcí (Arbuhnot & Frank, 2010). Výsledky testů verbální fluence závisí mimo exekutivních funkcí především na úrovni fatických funkcí. Verbální složka těchto testů může samostatně ovlivňovat jejich vztah s ostatními proměnnými. Například dle výsledků Hedner a kol. (2010) vykazují verbální schopnosti pozitivní vztah s čichovou diskriminací. Exekutivní funkce však souvisí s čichovou diskriminací spíše negativně (Hedner et al., 2010). Tento rozpor mohl ovlivnit výsledky našich testů.

Jistým nedostatkem studie také bylo, že jsme měli k dispozici pouze dvouletý časový interval. Bylo by jistě velice účelné provést další studie s delší dobou sběru dat, a ověřit tak dlouhodobost predikčních možností, které poskytuje čichová identifikace. V budoucnu by také měly být provedeny navazující studie, které by ověřily nečekané výsledky týkající se vztahu čichové diskriminace s exekutivními funkcemi, a také možnou schopnost čichové diskriminace predikovat vývoj kognitivních schopností u zdravých seniorů.

## 7. Závěr

Cílem této studie bylo testovat vztah čichové identifikace a diskriminace s kognitivními schopnostmi. Provedli jsme dvě transversální testování, ve kterých jsme testovali vzájemné vztahy čichu a kognice a také studii, ve které jsme testovali možnosti predikce kognitivních schopností na základě čichových schopností. Provedené analýzy vedly k těmto závěrům:

- Lepší úroveň obecné kognice se pojí s lepší schopností čichové identifikace i čichové diskriminace.
- Lepší úroveň exekutivních funkcí se pojí s lepší schopností čichové identifikace, ale ne s lepší schopností čichové diskriminace.
- Na základě lepších schopností čichové identifikace je možné predikovat lepší úroveň obecné kognice i lepší úroveň exekutivních funkcí.
- Čichová diskriminace není signifikantním prediktorem kognitivních schopností.
- Výsledky potvrzují, že vztah čichových schopností a kognitivních funkcí lze zaznamenat v reprezentativním vzorku populace zdravých seniorů, a otevírají tím možnost predikce kognitivních poruch u stárnoucí populace pomocí jednoduchých screeningových čichových testů.

## 8. Seznam literatury

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 56(6), 730–736.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279.
- Anderson, K. E. (2004). Behavioral disturbances in Parkinson's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(3), 323–332.
- Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(4), 518–528.
- Baba, T., Kikuchi, A., Hirayama, K., Nishio, Y., Hosokai, Y., Kanno, S., Takeda, A. (2012). Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 1), 161–169.
- Bacon, A. W., Bondi, M. W., Salmon, D. P., & Murphy, C. (1998). Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease and the role of apolipoprotein E in olfaction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 723–731.
- Baddeley, A. (1992). Working Memory and Conscious Awareness. *Theories of memory*, 11–20.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423.
- Baddeley, A., & Logie, R. H. (1999). Working Memory: The multiple-component model. In *Models of Working Memory* (s. 28–61). New York: Cambridge University Press.
- Bareš Ph. D, M. (2005). Diagnostika a klinické příznaky Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro Praxi*, 2(1), 22–24.
- Behari, M., Srivastava, A. K., Das, R. R., & Pandey, R. M. (2001). Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 190(1), 49–55.
- Bendlin, B. B., Carlsson, C. M., Gleason, C. E., Johnson, S. C., Sodhi, A., Gallagher, C. L., Asthana, S. (2010). Midlife predictors of Alzheimer's disease. *Maturitas*, 65(2), 131–137.
- Benedict, R. H., Schretlen, D., Groninger, L., Dobraski, M., & Shpritz, B. (1996). Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assessment*, 8(2), 145–153.
- Berendse, H. W., Roos, D. S., Raijmakers, P., & Doty, R. L. (2011). Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1–2), 21–24.
- Bezdicek, O., Libon, D. J., Stepankova, H., Panenkova, E., Lukavsky, J., Garrett, K. D., Kopecek, M. (2014a). Development, validity, and normative data study for the 12-word Philadelphia Verbal Learning Test [czP (r) VLT-12] among older and very old Czech adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(7), 1162–1181.

- Bezdicek, O., Lukavsky, J., Stepankova, H., Nikolai, T., Axelrod, B. N., Michalec, J., Kopecek, M. (2015). The Prague Stroop Test: Normative standards in older Czech adults and discriminative validity for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(8), 794–807.
- Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnaek, M., Ruzicka, E. (2012). Czech version of the Trail Making Test: normative data and clinical utility. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 27(8), 906–914.
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., Poreh, A. (2014). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: normative data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(6), 693–721.
- Bezdiček, O., Lukavský, J., & Preiss, M. (2011). Validizační studie české verze dotazníku FAQ. *Cesk Slov Neurol*, (2011), 74.
- Birks, J. S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Boesveldt, S., Verbaan, D., Knol, D. L., Visser, M., van Rooden, S. M., van Hilten, J. J., & Berendse, H. W. (2008). A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(14), 1984–1990.
- Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. A., Albin, R. L., & Frey, K. A. (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 6), 1747–1754.
- Bolceková, E., Čechová, K., Marková, H., Johanidesová, S., Štěpánková, H., & Kopeček, M. (2014). Criterion validity of the Bicycle Drawing Test in patients with cognitive deficit. *Stárnutí*, 10–18.
- Bowen, R. L., & Atwood, C. S. (2004). Living and dying for sex. A theory of aging based on the modulation of cell cycle signaling by reproductive hormones. *Gerontology*, 50(5), 265–290.
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope*, 114(4), 733–737.
- Brand, G., & Millot, J. L. (2001). Sex differences in human olfaction: between evidence and enigma. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. B, Comparative and Physiological Psychology*, 54(3), 259–270.
- Braver, T. S., & West, R. (2011). Working Memory, Executive Control and Aging. In *The Handbook of Aging and Cognition: Third Edition* (s. 656). Psychology Press.
- Brennan, M., Welsh, M. C., & Fisher, C. B. (1997). Aging and executive function skills: an examination of a community-dwelling older adult population. *Perceptual and Motor Skills*, 84(3 Pt 2), 1187–1197.
- Broadbent, D. (1975). The magic number seven after fifteen years. In A. Kennedy & A. Wilkes (Ed.), *Studies in long term memory* (s. 3–18). London: Wiley.
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1986). Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 109 ( Pt 5), 987–1002.

- Brunovský, M. (2007). Inhibitory cholinesteráz v léčbě Alzheimerovy nemoci. *Neurologie pro Praxi*, 8(2), 112–117.
- Burke, D M., & Mackay, D. G. (1997). Memory, language, and ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 352(1363), 1845–1856.
- Burke, Deborah M., & Shafto, M. A. (2008). Language and aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Ed.), *The handbook of aging and cognition*, 3rd ed (s. 373–443). New York, NY, US: Psychology Press.
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176–2185.
- Cain, W. S., & Gent, J. F. (1991). Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 17(2), 382–391.
- Cain, W. S., & Stevens, J. C. (1989). Uniformity of olfactory loss in aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 561, 29–38.
- Campbell, G. B., Whyte, E. M., Sereika, S. M., Dew, M. A., Reynolds, C. F., & Butters, M. A. (2014). Reliability and Validity of the Executive Interview (EXIT) and Quick EXIT among Community Dwelling Older Adults. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1444–1451.
- Cardenas, V. A., Chao, L. L., Studholme, C., Yaffe, K., Miller, B. L., Madison, C., ... Weiner, M. W. (2011). Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. *Neurobiology of aging*, 32(4), 572–580.
- Clarys, D., Bugajska, A., Tapia, G., & Baudouin, A. (2009). Ageing, remembering, and executive function. *Memory*, 17(2), 158–168.
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 311(16), 1670–1683.
- Conti, M. Z., Vicini-Chilovi, B., Riva, M., Zanetti, M., Liberini, P., Padovani, A., & Rozzini, L. (2013). Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 28(5), 391–399.
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *The Behavioral and Brain Sciences*, 24(1), 87-114; discussion 114-185.
- Crane, P. K., Narasimhalu, K., Gibbons, L. E., Mungas, D. M., Haneuse, S., Larson, E. B., ... van Belle, G. (2008). Item response theory facilitated co-calibrating cognitive tests and reduced bias in estimated rates of decline. *Journal of clinical epidemiology*, 61(10), 1018–27.e9.
- Cummings, J. L. (1988). Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1(1), 24–36.
- Damholdt, M. F., Borghammer, P., Larsen, L., & Ostergaard, K. (2011). Odor identification deficits identify Parkinson's disease patients with poor cognitive performance. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(11), 2045–2050.

- de Bruin, N., Bryant, D. C., MacLean, J. N., & Gonzalez, C. L. R. (2016). Assessing Visuospatial Abilities in Healthy Aging: A Novel Visuomotor Task. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8.
- de Lau, L. M. L., Giesbergen, P. C. L. M., de Rijk, M. C., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2004). Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*, 63(7), 1240–1244.
- De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J. A., Proffitt, T. M., Mahony, K., & Pantelis, C. (2003). Normative data from the Cantab. I: Development of executive function over the lifespan. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(2), 242–254.
- de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., ... Hofman, A. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*, 54(11 Suppl 5), S21-23.
- Demattè, M. L., Endrizzi, I., Biasioli, F., Corollaro, M. L., Zampini, M., & Gasperi, F. (2011). Individual Variability in the Awareness of Odors: Demographic Parameters and Odor Identification Ability. *Chemosensory Perception*, 4(4), 175–185.
- Devanand, D. P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Doty, R. L., Mayeux, R. (2015). Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2), 182–189.
- Devanand, D. P., Tabert, M. H., Cuasay, K., Manly, J. J., Schupf, N., Brickman, A. M., Mayeux, R. (2010). Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiology of Aging*, 31(9), 1593–1600.
- Devanand, Davangere P., Liu, X., Tabert, M. H., Pradhaban, G., Cuasay, K., Bell, K., Pelton, G. H. (2008). Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 64(10), 871–879.
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual review of psychology*, 64, 135–168.
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8).
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 29(5), 693–706.
- Domellöf, M. E., Lundin, K.-F., Edström, M., & Forsgren, L. (2017). Olfactory dysfunction and dementia in newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 38, 41–47.
- Doty, R. L., Deems, D. A., & Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8), 1237–1244.
- Doty, R. L., Reyes, P. F., & Gregor, T. (1987). Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 18(5), 597–600.
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: changes with age. *Science (New York, N.Y.)*, 226(4681), 1441–1443.



- Doty, R. L., Smith, R., McKeown, D. A., & Raj, J. (1994). Tests of human olfactory function: principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Perception & Psychophysics*, 56(6), 701–707.
- Doty, R. L., Stern, M. B., Pfeiffer, C., Gollomp, S. M., & Hurtig, H. I. (1992). Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(2), 138–142.
- Doty, Richard L., Petersen, I., Mensah, N., & Christensen, K. (2011). Genetic and Environmental Influences on Odor Identification Ability in the Very Old. *Psychology and Aging*, 26(4), 864–871.
- Double, K. L., Rowe, D. B., Hayes, M., Chan, D. K. Y., Blackie, J., Corbett, A., Halliday, G. M. (2003). Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Archives of Neurology*, 60(4), 545–549.
- Dudová, I., & Hrdlicka, M. (2009). Význam čichových funkcí v psychiatrii. *Ceskoslovenska Psychologie*, 53(1), 34.
- Duff, K., McCaffrey, R. J., & Solomon, G. S. (2002). The Pocket Smell Test. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 197–201.
- Dulay, M. F., Gesteland, R. C., Shear, P. K., Ritchey, P. N., & Frank, R. A. (2008). Assessment of the influence of cognition and cognitive processing speed on three tests of olfaction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(3), 327–337.
- Dulay, M. F., & Murphy, C. (2002). Olfactory acuity and cognitive function converge in older adulthood: support for the common cause hypothesis. *Psychology and Aging*, 17(3), 392–404.
- Economou, A. (2003). Olfactory identification in elderly Greek people in relation to memory and attention measures. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 37(2), 119–130.
- Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Simaskou, M. N., Sucapane, P., Mearelli, S., Mina, C., Fusetti, M. (2005). Olfactory screening test in mild cognitive impairment. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 26(3), 156–160.
- Elsner, R. J. F. (2001). Odor threshold, recognition, discrimination and identification in centenarians. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 33(1), 81–94.
- Emard, J. F., Thouez, J. P., & Gauvreau, D. (1995). Neurodegenerative diseases and risk factors: a literature review. *Social Science & Medicine* (1982), 40(6), 847–858.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689–1707; quiz 1837.
- Etgen, T., Sander, D., Bickel, H., & Förstl, H. (2011). Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(44), 743–750.
- Evans, D. A., Funkenstein, H. H., Albert, M. S., Scherr, P. A., Cook, N. R., Chown, M. J., Taylor, J. O. (1989). Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA*, 262(18), 2551–2556.

- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Alzheimer's Disease International. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* (London, England), 366(9503), 2112–2117.
- Field, A. (2010). *Discovering statistics using SPSS*. SAGE Publications Ltd.
- Finkel, D., Reynolds, C. A., Larsson, M., Gatz, M., & Pedersen, N. L. (2011). Both Odor Identification and ApoE-ε4 Contribute to Normative Cognitive Aging. *Psychology and aging*, 26(4), 872–883.
- Fjell, A. M., Sneve, M. H., Grydeland, H., Storsve, A. B., & Walhovd, K. B. (2017). The Disconnected Brain and Executive Function Decline in Aging. *Cerebral Cortex*, 27(3), 2303–2317.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189–198.
- Frasnelli, J., & Hummel, T. (2003). Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Research*, 987(2), 201–206.
- Fried, L. P. (2000). Epidemiology of aging. *Epidemiologic Reviews*, 22(1), 95–106.
- Fullard, M. E., Tran, B., Xie, S. X., Toledo, J. B., Scordia, C., Linder, C., Morley, J. F. (2016). Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 25, 45–51.
- Gallucci, M., Limbucci, N., Catalucci, A., & Caulo, M. (2008). Neurodegenerative Diseases. *Radiologic Clinics of North America*, 46(4), 799.
- Gazzaley, A., & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: Bridging selective attention and working memory. *Trends in cognitive sciences*, 16(2), 129–135.
- Gilchrist, A. L., Cowan, N., & Naveh-Benjamin, M. (2008). Working Memory Capacity for Spoken Sentences Decreases with Adult Aging: Recall of Fewer, but not Smaller Chunks in Older Adults. *Memory* (Hove, England), 16(7), 773–787.
- Glisky, E. L. (2007). Changes in Cognitive Function in Human Aging. In D. R. Riddle (Ed.), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.
- Goghari, V. M., & Lawlor-Savage, L. (2017). Comparison of Cognitive Change after Working Memory Training and Logic and Planning Training in Healthy Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9.
- Goldman, S. M., Tanner, C. M., Oakes, D., Bhudhikanok, G. S., Gupta, A., & Langston, J. W. (2006). Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Annals of Neurology*, 60(1), 65–72.
- Graves, A. B., Bowen, J. D., Rajaram, L., McCormick, W. C., McCurry, S. M., Schellenberg, G. D., & Larson, E. B. (1999). Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon4 status. *Neurology*, 53(7), 1480–1487.
- Grober, E., Ocepek-Welikson, K., & Teresi, J. A. (2009). The free and cued selective reminding test: evidence of psychometric adequacy. *Psychology Science Quarterly*, 51(3), 266–282.
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(7), 490–494.

- Haehner, Antje, Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S., & Reichmann, H. (2007). Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(6), 839–842.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737–752.
- Havlíček, J., & Kohoutová, D. (2012). Čichová komunikace. In *Poruchy čichu a chuti* (s. 40–54). Tobíáš.
- Hawkes, C. H., Shephard, B. C., & Daniel, S. E. (1997). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(5), 436–446.
- Hawkins, K. A., & Pearlson, G. D. (2011). Age and gender but not common chronic illnesses predict odor identification in older African Americans. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(9), 777–782.
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062–1067.
- Hely, M. A., Morris, J. G. L., Reid, W. G. J., & Trafficante, R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(2), 190–199.
- Hoffman, H. J., Ishii, E. K., & MacTurk, R. H. (1998). Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 716–722.
- Howieson, D. B., Holm, A. L., Kaye, A. J., Oken, S. B., & Howieson, J. (1993). Neurologic function in the optimally healthy oldest old: Neuropsychological evaluation. *Neurology*, 43(10), 1882–1886.
- Hubble, J. P., Cao, T., Hassanein, R. E. S., Neuberger, J. S., & Roller, W. C. (1993). Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*, 43(9), 1693–1693.
- Hulshoff Pol, H. E., Hijman, R., Baaré, W. F., van Eekelen, S., & van Ree, J. M. (2000). Odor discrimination and task duration in young and older adults. *Chemical Senses*, 25(4), 461–464.
- Hummel, T., Barz, S., Pauli, E., & Kobal, G. (1998). Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(2), 208–217.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin' Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). „Sniffin" sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52.
- Hummel, Thomas, Futschik, T., Frasnelli, J., & Hüttenbrink, K.-B. (2003). Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicology Letters*, 140–141, 273–280.

- Chen, T., & Naveh-Benjamin, M. (2012). Assessing the associative deficit of older adults in long-term and short-term/working memory. *Psychology and Aging*, 27(3), 666–682.
- Cherbuin, N., Replade-Meslin, C., Kumar, R., Jacomb, P., Eastel, S., Christensen, H., Anstey, K. J. (2009). Risk Factors of Transition from Normal Cognition to Mild Cognitive Disorder: The PATH through Life Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(1), 47–55.
- Choudhury, E. S., Moberg, P., & Doty, R. L. (2003). Influences of age and sex on a microencapsulated odor memory test. *Chemical Senses*, 28(9), 799–805.
- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.-X. & Grundke-Iqbal, I. (2010). Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. *Current Alzheimer research*, 7(8), 656–664.
- Jenkins, L., Myerson, J., Joerding, J. A., & Hale, S. (2000). Converging evidence that visuospatial cognition is more age-sensitive than verbal cognition. *Psychology and Aging*, 15(1), 157–175.
- Joussain, P., Thevenet, M., Rouby, C., & Bensafi, M. (2013). Effect of Aging on Hedonic Appreciation of Pleasant and Unpleasant Odors. *PLoS ONE*, 8(4).
- Kaneda, H., Maeshima, K., Goto, N., Kobayakawa, T., Ayabe-Kanamura, S., & Saito, S. (2000). Decline in taste and odor discrimination abilities with age, and relationship between gustation and olfaction. *Chemical Senses*, 25(3), 331–337.
- Kaplan, E., Goodglass, E., & Weintraub, S. (1983). Boston naming test. Lea & Febiger Philadelphia.
- Khan, M. A., Quadri, S. A., & Tohid, H. (2017). A comprehensive overview of the neuropsychiatry of Parkinson's disease: A review. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 81(1), 53–105.
- Kim, H. Y. (2014). Olfaction and Neurodegenerative Disease. *Hanyang Medical Reviews*, 34(3), 116–119.
- Kim, H.-J., Park, H.-K., Park, J.-R., Choi, M.-H., Lee, H.-W., & Chung, S.-C. (2008). Effects of aging on visuospatial performance and cerebral activation and lateralization: an fMRI study. *The International Journal Of Neuroscience*, 118(6), 781–791.
- Kirkpatrick, M. A. F., Combest, W., Newton, M., Teske, Y., Cavendish, J., McGee, R., & Przychodzin, D. (2006). Combining olfaction and cognition measures to screen for mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(4), 565–570.
- Kivipelto, M., Helkala, E.-L., Laakso, M. P., Hänninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H. (2002). Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Annals of Internal Medicine*, 137(3), 149–155.
- Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1).
- Knopfer, L., & Spiegel, R. (1986). Differences in olfactory test performance between normal aged, Alzheimer and vascular type dementia individuals. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1(1), 3–14.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European*

Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 257(4), 205–211.

Konstantinidis, I., Hummel, T., & Larsson, M. (2006). Identification of unpleasant odors is independent of age. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(7), 615–621.

Kopeček, M., & Štěpánková, H. (2009). Test-retest minutové slovní produkce v kategorii zvířata a kratších variant u seniorů. *Psychiatrie*, 13(2–3), 61–65.

Koss, E., Weiffenbach, J. M., Haxby, J. V., & Friedland, R. P. (1988). Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology*, 38(8), 1228–1232.

Kramer, A. F., Humphrey, D. G., Larish, J. F., Logan, G. D., & Strayer, D. L. (1994). Aging and inhibition: beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychology and Aging*, 9(4), 491–512.

Kramer, A., & Madden, D. (2011). Attention. In *The Handbook of Aging and Cognition: Third Edition* (s. 656). Psychology Press.

Kumar, N., & Priyadarshi, B. (2013). Differential Effect of Aging on Verbal and Visuo-Spatial Working Memory. *Aging and Disease*, 4(4), 170–177.

Lafaille-Magnan, M.-E., Poirier, J., Etienne, P., Tremblay-Mercier, J., Frenette, J., Rosa-Neto, P., Eisenberg, M. (2017). Odor identification as a biomarker of preclinical AD in older adults at risk. *Neurology*.

Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R., & Lacroix, J. S. (2003). Ratings of Overall Olfactory Function. *Chemical Senses*, 28(8), 691–694.

Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, 114(10), 1764–1769.

Larsson, M. (1997). Semantic factors in episodic recognition of common odors in early and late adulthood: a review. *Chemical Senses*, 22(6), 623–633.

Larsson, M., & Bäckman, L. (1993). Semantic activation and episodic odor recognition in young and older adults. *Psychology and Aging*, 8(4), 582–588.

Larsson, M., & Bäckman, L. (1997). Age-related differences in episodic odour recognition: the role of access to specific odour names. *Memory (Hove, England)*, 5(3), 361–378.

Larsson, M., Finkel, D., & Pedersen, N. L. (2000). Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(5), P304-310.

Larsson, M., Semb, H., Winblad, B., Amberla, K., Wahlund, L. O., & Bäckman, L. (1999). Odor identification in normal aging and early Alzheimer's disease: effects of retrieval support. *Neuropsychology*, 13(1), 47–53.

Larsson, Maria, Nilsson, L.-G., Olofsson, J. K., & Nordin, S. (2004). Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chemical Senses*, 29(6), 547–554.

- Larsson, Maria, Öberg, C., & Bäckman, L. (2005). Odor identification in old age: demographic, sensory and cognitive correlates. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 12(3), 231–244.
- Larsson, Maria, Öberg-Blåvarg, C., & Jönsson, F. U. (2009). Bad odors stick better than good ones: Olfactory qualities and odor recognition. *Experimental Psychology*, 56(6), 375–380.
- Lehrner, J. P., Brücke, T., Dal-Bianco, P., Gatterer, G., & Kryspin-Exner, I. (1997). Olfactory functions in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Chemical Senses*, 22(1), 105–110.
- Lehrner, J. P., Walla, P., Laska, M., & Deecke, L. (1999a). Different forms of human odor memory: a developmental study. *Neuroscience Letters*, 272(1), 17–20.
- Lehrner, Johann P., Glück, J., & Laska, M. (1999b). Odor Identification, Consistency of Label Use, Olfactory Threshold and their Relationships to Odor Memory over the Human Lifespan. *Chemical Senses*, 24(3), 337–346.
- Lepš, J. (1996). *Biostatistika* (p. 166). České Budějovice: Jihočeská univerzita.
- Lew, M. (2007). Overview of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*, 27(12 Pt 2), 155–160.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*: OUP USA, 489.
- Libon, D. J., Glosser, G., Malamut, B. L., Kaplan, E., Goldberg, E., Swenson, R., & Prouty Sands, L. (1994). Age, executive functions, and visuospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychology*, 8(1), 38–43.
- Lin, H., Chan, R. C. K., Zheng, L., Yang, T., & Wang, Y. (2007). Executive functioning in healthy elderly Chinese people. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 501–511.
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., & McDowell, I. (2002). Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*, 156(5), 445–453.
- Linn, M. C., & Petersen, A. C. (1985). Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: a meta-analysis. *Child Development*, 56(6), 1479–1498.
- Lojkowska, W., Sawicka, B., Gugala, M., Sienkiewicz-Jarosz, H., Bochynska, A., Scinska, A., Rygiewicz, D. (2011). Follow-up study of olfactory deficits, cognitive functions, and volume loss of medial temporal lobe structures in patients with mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, 8(6), 689–698.
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., Kuller, L. H. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Archives of Neurology*, 60(10), 1385–1389.
- Lötsch, J., Reichmann, H., & Hummel, T. (2008). Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chemical Senses*, 33(1), 17–21.
- Mackay-Sim, A., Johnston, A. N. B., Owen, C., & Burne, T. H. J. (2006). Olfactory ability in the healthy population: Reassessing presbyosmia. *Chemical Senses*, 31(8), 763–771.
- Madden, D. J. (2007). Aging and Visual Attention. *Current directions in psychological science*, 16(2), 70–74.

- Madden, D. J., & Langley, L. K. (2003). Age-Related Changes in Selective Attention and Perceptual Load During Visual Search. *Psychology and aging*, 18(1), 54–67.
- Madden, D. J., Whiting, W. L., Costa, P. T., & Siegler, I. C. (2004). Age-related changes in visual attention. *Recent advances in psychology and aging*, 41–88.
- Makizako, M., Makizako, H., Doi, T., Uemura, K., Tsutsumimoto, K., Miyaguchi, H., & Shimada, H. (2014). Olfactory identification and cognitive performance in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment. *Chemical Senses*, 39(1), 39–46.
- Malek-Ahmadi, M., Powell, J. J., Belden, C. M., O'Connor, K., Evans, L., Coon, D. W., & Nieri, W. (2015). Age- and education-adjusted normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older adults age 70-99. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 22(6), 755–761.
- Markovic, K., Reulbach, U., Vassiliadu, A., Lunkenheimer, J., Lunkenheimer, B., Spannenberger, R., & Thuerauf, N. (2007). Good news for elderly persons: olfactory pleasure increases at later stages of the life span. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(11), 1287–1293.
- Marras, C., Goldman, S., Smith, A., Barney, P., Aston, D., Comyns, K., Tanner, C. M. (2005). Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(6), 687–693.
- Mazancova, A. F., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2016). The Reliability of Clock Drawing Test Scoring Systems Modeled on the Normative Data in Healthy Aging and Nonamnesic Mild Cognitive Impairment. *Assessment*.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.
- Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: MKN-10 : desátá revize : aktualizovaná druhá verze k 1.1.2009. (2008) (2., aktualiz. vyd.). Praha: Bomton Agency.
- Mitrushina, M., Uchiyama, C., & Satz, P. (1995). Heterogeneity of cognitive profiles in normal aging: implications for early manifestations of Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(3), 374–382.
- Moberg, P. J., Pearlson, G. D., Speedie, L. J., Lipsey, J. R., Strauss, M. E., & Folstein, S. E. (1987). Olfactory Recognition: Differential Impairments in Early and Late Huntington's and Alzheimer's Diseases. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9(6), 650–664.
- Morgan, C. D., Nordin, S., & Murphy, C. (1995). Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: impact of lexical functioning and detection sensitivity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(5), 793–803.
- Murphy, C., Cain, W. S., Gilmore, M. M., & Skinner, R. B. (1991). Sensory and semantic factors in recognition memory for odors and graphic stimuli: elderly versus young persons. *The American Journal of Psychology*, 104(2), 161–192.

- Murphy, C., Gilmore, M. M., Seery, C. S., Salmon, D. P., & Lasker, B. R. (1990). Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 11(4), 465–469.
- Murphy, Claire. (1983). Age-related Effects on the Threshold, Psychophysical Function, and Pleasantness of Menthol. *Journal of Gerontology*, 38(2), 217–222.
- Murphy, Claire, Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288(18), 2307–2312.
- 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.
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1), 415–421.
- Nikolai, Tomas, Stepankova, H., Vyhnaek, M., & Kopecek, M. (2016). Neuropsychological assessment of cognitive deficit in old age. *Ceskoslovenska Psychologie*, 60(5), 525–541.
- Nikolai, Tomáš, Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Kopeček, M. (2015). Tests of Verbal Fluency, Czech Normative Study in Older Patients. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(3), 292–299.
- Nikolai, Tomáš, Vyhnaek, M., Štěpánková, H., & Horáková, K. (2013). *Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby*. Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Nordin, S., Bramerson, A., & Bende, M. (2004). Prevalence of self-reported poor odor detection sensitivity: The Skovde population-based study. *Acta Oto-Laryngologica*, 124(10), 1171–1173.
- Nordin, S., & Murphy, C. (1998). Odor memory in normal aging and Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 686–693.
- Nordin, Steven, Almkvist, O., & Berglund, B. (2012). Is Loss in Odor Sensitivity Inevitable to the Aging Individual? A Study of “Successfully Aged” Elderly. *Chemosensory Perception*, 5(2), 188–196.
- Nordin, S., Millqvist, E., Löwhagen, O., & Bende, M. (2003). The chemical sensitivity scale: psychometric properties and comparison with the noise sensitivity scale. *Journal of Environmental Psychology*, 23(4), 359–367.
- North, B. J., & Sinclair, D. A. (2012). The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 110(8), 1097–1108.
- Nováková, L. M., Horáková, K., & Štěpánková, H. (2017). Pokles čichových a chut'ových funkcí a kvalita života u normálně stárnoucích osob. *Ceskoslovenska psychologie*.
- Obeso, J. A., Olanow, C. W., Rodriguez-Oroz, M. C., Krack, P., Kumar, R., & Lang, A. E. (2001). Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 345(13), 956–963.
- Olofsson, J. K., Rönnlund, M., Nordin, S., Nyberg, L., Nilsson, L.-G., & Larsson, M. (2009). Odor identification deficit as a predictor of five-year global cognitive change: interactive effects with age and ApoE-epsilon4. *Behavior Genetics*, 39(5), 496–503.



- Panenková, E., Lukavský, J., & Kopeček, M. (2015). Pilotní studie metody pro skřínink mírné kognitivní poruchy. 32. Psychologické dny: Fenomén svobody v kontextu psychologie a filosofie, 11.-13. září 2014, Olomouc.
- Pangman, V. C., Sloan, J., & Guse, L. (2000). An examination of psychometric properties of the minimal state examination and the standardized mini-mental state examination: implications for clinical practice. *Applied Nursing Research: ANR*, 13(4), 209–213.
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17(2), 299–320.
- Parrao, T., Chana, P., Venegas, P., Behrens, M. I., & Aylwin, M. L. (2012). Olfactory deficits and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, 10(1–4), 179–182.
- Peters, J. M., Hummel, T., Kratzsch, T., Lötsch, J., Skarke, C., & Frölich, L. (2003). Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *The American Journal of Psychiatry*, 160(11), 1995–2002.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308.
- Petersen, Ronald C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Jack, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of Neurology*, 66(12), 1447–1455.
- 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.
- Piguet, O., Grayson, D. A., Broe, G. A., Tate, R. L., Bennett, H. P., Lye, T. C., Ridley, L. (2002). Normal aging and executive functions in „old-old" community dwellers: Poor performance is not an inevitable outcome. *International Psychogeriatrics*, 14(2), 139–159.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L. F., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 56(2), 173–181.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Twisk, J. W. R., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2009). Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(7), 1060–1065.
- Potagas, C., Dellatolas, G., Ziegler, M., Levetau, J., Bathien, N., Mac Leod, P., & Rondot, P. (1998). Clinical assessment of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 13(3), 394–399.
- Price, L., Said, K., & Haaland, K. Y. (2004). Age-associated memory impairment of Logical Memory and Visual Reproduction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 531–538.
- Priyadarshi, A., Khuder, S. A., Schaub, E. A., & Priyadarshi, S. S. (2001). Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environmental Research*, 86(2), 122–127.
- Qiu, C., Kivipelto, M., & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 111–128.

- Quarmley, M., Moberg, P. J., Mechanic-Hamilton, D., Kabadi, S., Arnold, S. E., Wolk, D. A., & Roalf, D. R. (2017). Odor Identification Screening Improves Diagnostic Classification in Incipient Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 55(4), 1497–1507.
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 329–344.
- Quinn, N. P., Rossor, M. N., & Marsden, C. D. (1987). Olfactory threshold in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 50(1), 88–89.
- Rahayel, S., Frasnelli, J., & Joubert, S. (2012). The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 231(1), 60–74.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137–152.
- Rezek, D. L. (1987). Olfactory deficits as a neurologic sign in dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 44(10), 1030–1032.
- Rhodes, R. E., & Katz, B. (2017). Working memory plasticity and aging. *Psychology and Aging*, 32(1), 51–59.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L.-G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, 20(1), 3–18.
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., White, L. R. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 63(2), 167–173.
- Rossetti, H. C., Lacritz, L. H., Cullum, C. M., & Weiner, M. F. (2011). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, 77(13), 1272–1275.
- Royall, D. R., Chiodo, L. K., Polk, M. S., & Jaramillo, C. J. (2002). Severe dysosmia is specifically associated with Alzheimer-like memory deficits in nondemented elderly retirees. *Neuroepidemiology*, 21(2), 68–73.
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(5), 754–760.
- Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1991). The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 148(3), 357–360.
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*.
- Ship, J. A., Pearson, J. D., Cruise, L. J., Brant, L. J., & Metter, E. J. (1996). Longitudinal changes in smell identification. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 51(2), M86-91.
- Schab, F. R. (1991). Odor memory: taking stock. *Psychological Bulletin*, 109(2), 242–251.

- Schiffman, S., & Pasternak, M. (1979). Decreased discrimination of food odors in the elderly. *Journal of Gerontology*, 34(1), 73–79.
- Schiffman, S. S., Graham, B. G., Sattely-Miller, E. A., Zervakis, J., & Welsh-Bohmer, K. (2002). Taste, smell and neuropsychological performance of individuals at familial risk for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 23(3), 397–404.
- Schubert, C. R., Carmichael, L. L., Murphy, C., Klein, B. E. K., Klein, R., & Cruickshanks, K. J. (2008). Olfaction and the 5-year incidence of cognitive impairment in an epidemiological study of older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(8), 1517–1521.
- Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2011). Olfactory impairment in older adults: five-year incidence and risk factors. *The Laryngoscope*, 121(4), 873–878.
- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M. M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K. P., Dugravot, A. (2012). Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*, 344, d7622.
- Sivam, A., Wroblewski, K. E., Alkorta-Aranburu, G., Barnes, L. L., Wilson, R. S., Bennett, D. A., & Pinto, J. M. (2016). Olfactory Dysfunction in Older Adults is Associated with Feelings of Depression and Loneliness. *Chemical Senses*, 41(4), 293–299.
- Smeets, M. A. M., Schifferstein, H. N. J., Boelema, S. R., & Lensvelt-Mulders, G. (2008). The Odor Awareness Scale: a new scale for measuring positive and negative odor awareness. *Chemical Senses*, 33(8), 725–734.
- Smeets, M. A. M., Veldhuizen, M. G., Galle, S., Gouweloos, J., de Haan, A. M. J. A., Vernooij, J., Kroeze, J. H. A. (2009). Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabilitation Psychology*, 54(4), 404–412.
- Smith, G. E., Housen, P., Yaffe, K., Ruff, R., Kennison, R. F., Mahncke, H. W., & Zelinski, E. M. (2009). A Cognitive Training Program Based on Principles of Brain Plasticity: Results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(4), 594–603.
- Sobel, N., Thomason, M. E., Stappen, I., Tanner, C. M., Tetrud, J. W., Bower, J. M., Gabrieli, J. D. (2001). An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4154–4159.
- Sohrabi, H. R., Bates, K. A., Weinborn, M. G., Johnston, A. N. B., Bahramian, A., Taddei, K., Martins, R. N. (2012). Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Translational Psychiatry*, 2, e118.
- Sohrabi, Hamid R., Bates, K. A., Rodrigues, M., Taddei, K., Laws, S. M., Lautenschlager, N. T., Martins, R. N. (2009). Olfactory dysfunction is associated with subjective memory complaints in community-dwelling elderly individuals. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 17(1), 135–142.
- Sorokowska, A., Schriever, V. A., Gudziol, V., Hummel, C., Hähner, A., Iannilli, E., Hummel, T. (2015). Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 272(8), 1937–1944.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the

- National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological tests. In Administration, norms, and commentary. Oxford University Press Oxford.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13515–13522.
- Stevens, J. C., & Cain, W. S. (1987). Old-age deficits in the sense of smell as gauged by thresholds, magnitude matching, and odor identification. *Psychology and Aging*, 2(1), 36–42.
- Stevens, J. C., & Dadarwala, A. D. (1993). Variability of olfactory threshold and its role in assessment of aging. *Perception & Psychophysics*, 54(3), 296–302.
- Stokholm, J., Vogel, A., Gade, A., & Waldemar, G. (2005). The executive interview as a screening test for executive dysfunction in patients with mild dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(9), 1577–1581.
- Suzuki, Y., Yamamoto, S., Umegaki, H., Onishi, J., Mogi, N., Fujishiro, H., & Iguchi, A. (2004). Smell identification test as an indicator for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(8), 727–733.
- Swan, G. E., & Carmelli, D. (2002). Impaired olfaction predicts cognitive decline in nondemented older adults. *Neuroepidemiology*, 21(2), 58–67.
- Štěpánková, H., Bezdíček, O., Nikolai, T., Horáková, K., Lukavský, J., & Kopeček, M. (2015). National Normative Study of Cognitive Determinants of Healthy Ageing - status report. *E-psychologie*, 9(1), 43–64.
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hänninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., & Soininen, H. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 196–203.
- Thomas-Antérion, C., Ribas, C., Honoré-Masson, S., Million, J., & Laurent, B. (2004). Evaluation de la plainte cognitive de patients Alzheimer, de sujets MCI, anxiodépressifs et de témoins avec le QPC (Questionnaire de Plainte Cognitive). *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 4(20), 30–34.
- Tissingh, G., Berendse, H. W., Bergmans, P., DeWaard, R., Drukarch, B., Stoof, J. C., & Wolters, E. C. (2001). Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 16(1), 41–46.
- Tonacci, A., Bruno, R. M., Ghiadoni, L., Pratali, L., Berardi, N., Tognoni, G., Picano, E. (2017). Olfactory evaluation in Mild Cognitive Impairment: correlation with neurocognitive performance and endothelial function. *The European Journal of Neuroscience*, 45(10), 1279–1288.
- Troyer, A. K., Leach, L., & Strauss, E. (2006). Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 13(1), 20–35.
- Tulving, E. (1986). Episodic and semantic memory: Where should we go from here? *Behavioral and Brain Sciences*, 9(3), 573–577.

- Van Gorp, W. G. V., Satz, P., & Mitrushina, M. (1990). Neuropsychological processes associated with normal aging. *Developmental Neuropsychology*, 6(4), 279–290.
- Velayudhan, L., Pritchard, M., Powell, J. F., Proitsi, P., & Lovestone, S. (2013). Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 25(7), 1157–1166.
- Vodička, J., Faitlová, H., & a kolektiv. (2012). *Poruchy čichu a chuti*. Havlíčkův Brod: Tobiáš.
- Vyhnálek, Mud. M., Laczó, Mud. J., & Nikolai, M. T. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií, 325–329.
- Wahlin, T. B. R., Bäckman, L., Wahlin, Å., & Winblad, B. (1993). Visuospatial functioning and spatial orientation in a community-based sample of healthy very old persons. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 17(3), 165–177.
- Wang, W., Wu, S., Cheng, X., Dai, H., Ross, K., Du, X., & Yin, W. (2000). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in an urban community of Beijing, China. *Neuroepidemiology*, 19(4), 194–200.
- Watson, N. L., Rosano, C., Boudreau, R. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Sutton-Tyrrell, K., Health ABC Study. (2010). Executive function, memory, and gait speed decline in well-functioning older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(10), 1093–1100.
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Wisniewski, A., Delis, D. C., & Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*, 14(3), 409–414.
- Wechsler, D., & et al. (1997). *Wechsler memory scale (WMS-III)*. Psychological Corporation San Antonio, TX.
- Wenning, G. K., Shephard, B., Hawkes, C., Petrukevitch, A., Lees, A., & Quinn, N. (1995). Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(4), 247–250.
- Westervelt, H. J., Ruffolo, J. S., & Tremont, G. (2005). Assessing olfaction in the neuropsychological exam: the relationship between odor identification and cognition in older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 20(6), 761–769.
- Whiting IV, W. L., & Smith, A. D. (1997). Differential age-related processing limitations in recall and recognition tasks. *Psychology and Aging*, 12(2), 216–224.
- Wijk, R. A. D., & Cain, W. S. (1994). Odor quality: Discrimination versus free and cued identification. *Perception & Psychophysics*, 56(1), 12–18.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2007a). The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(1), 30–35.
- Wilson, Robert S., Arnold, S. E., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2006). Odor identification and decline in different cognitive domains in old age. *Neuroepidemiology*, 26(2), 61–67.

- Wilson, Robert S., Beckett, L. A., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bach, J., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychology and Aging, 17*(2), 179–193.
- Wilson, Robert S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Tang, Y., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2007b). Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Archives of General Psychiatry, 64*(7), 802–808.
- Wysocki, C. J., & Gilbert, A. N. (1989). National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous. *Annals of the New York Academy of Sciences, 561*, 12–28.
- Ylikoski, R., Ylikoski, A., Keskiavaara, P., Tilvis, R., Sulkava, R., & Erkinjuntti, T. (1999). Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *European Journal of Neurology, 6*(6), 645–652.
- Zec, R. F., Markwell, S. J., Burkett, N. R., & Larsen, D. L. (2005). A longitudinal study of confrontation naming in the „normal" elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 11*(6), 716–726.