

UNIVERZITA KARLOVA

Filozofická fakulta

Katedra psychologie



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Bc. Michaela Vaškovicová

**Čichové testy v diagnostice Alzheimerovy nemoci
a jejich kognitivní koreláty**

**Smell tests in Alzheimer's disease diagnostics
and their cognitive correlates**

Praha 2020

Vedoucí práce: Mgr. Jiří Lukavský, Ph. D.

Konzultanti: PhDr. Pavel Harsa, Ph.D.
Mgr. Jiří Michalec

Poděkování

Velmi děkuji vedoucímu své práce, Mgr. Jiřímu Lukavskému, Ph.D., za jeho ochotu, vlídný přístup a zpětnou vazbu.

Dále bych ráda poděkovala svým kolegům a nadřízeným z Psychiatrické kliniky 1.LF UK a VFN, kde jsem se na realizovaném výzkumu podílela. Děkuji svému konzultantovi a školiteli PhDr. Pavlu Harsovi, Ph.D., za jeho pomoc, podporu a přátelský přístup. Poděkování patří i mému konzultantovi Mgr. Jiřímu Michalci za to, že mne pro tento výzkum vybral a stal se mým cenným mentorem a kolegou. Děkuji také lékařům podílejícím se na chodu tohoto grantu za jejich spolupráci, a to doc. MUDr. Romanu Jirákoví, CSc., doc. MUDr. Martině Zvěřové, Ph.D., profesoru MUDr. Jiřímu Rabochovi, DrSc., a profesoru RNDr. Zdeňku Fišarovi, CSc.

Velký dík patří Martinu Nejedlému za jeho pomoc se statistickým zpracováním dat a neskutečně velkou trpělivost alespoň 12 *SD* nad průměrem. Děkuji i svému spolužákovi a kolegovi Bc. Janu Netíkovi za to, že je už řadu let můj neuropsychy spřízněnec a se vším mi dovede poradit. Děkuji také Bc. Dominiku Břeňovi za poskytnutí azylu, opory, neohrožené zkracování vět a povzbuzování mě k psaní v nelehké době.

V neposlední řadě děkuji své matce, Ing. Marii Vaškovicové, nejenom za korekturu mé práce, ale za její podporu po celou dobu mých studií.

Prohlášení

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

V Praze dne 13.4.2020

.....

Bc. Michaela Vaškovicová

Abstrakt

Tato diplomová práce je zaměřena na problematiku využití čichových testů v neuropsychologické diagnostice Alzheimerovy nemoci a na kognitivní koreláty těchto testů. Literárně přehledová část stručně shrnuje aktuální poznatky z diagnostiky Alzheimerovy nemoci a její dynamicky se vyvíjející kritéria. Dále je věnována pozornost poruše čichu, která se objevuje u této nemoci, a také konkrétním psychofyzickým čichovým testům.

Ve výzkumné části jsou shrnuty výsledky zkoumání v rámci grantového výzkumu GAČR 17-05292S, 01. 01. 2017 - 31. 12. 2019 - Nové krevní biomarkery pro včasnou diagnostiku, prognózu a průběh Alzheimerovy nemoci realizovaného na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN. V rámci explorační analýzy jsou zkoumány možné kognitivní koreláty čichového testu Sniffin' Sticks. V rámci diskuze jsou pak zhodnoceny i praktické zkušenosti s využitím čichového testu.

Klíčová slova

Alzheimerova nemoc, čichový deficit, čichové testy, Sniffin' Sticks, neuropsychologická diagnostika

Abstract

This thesis is focused on the use of olfactory tests in neuropsychological diagnostics of Alzheimer's disease and on the cognitive correlates of these tests. The literature review briefly summarizes current knowledge of the diagnostics of Alzheimer's disease and its dynamically developing criteria. Attention is also paid to the olfactory impairment that occurs during the course of this disease, as well as to specific psychophysical olfactory tests.

The research part summarizes the results of research within the grant GACR 17-05292S, 01. 01. 2017 - 31. 12. 2019 - New blood biomarkers for early diagnosis, prognosis and course of Alzheimer's disease held at the Psychiatric Clinic of the First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital. The exploratory analysis examines possible cognitive correlates of the olfactory Sniffin' Sticks test. Practical experience with olfactory test is evaluated in the discussion.

Keywords

Alzheimer's disease, olfactory deficit, smell tests, Sniffin'-Sticks, neuropsychological diagnostics

Obsah

Seznam zkratk	10
Úvod	12
LITERÁRNĚ PŘEHLEDOVÁ ČÁST	14
1. Alzheimerova nemoc a její neuropsychologická diagnostika	14
1.1 Nová diagnostická kritéria	14
1.2 Směrem k biologickému definování nemoci	15
1.3 Stadia AN a kognitivní příznaky v neuropsychologické diagnostice	16
1.3.1 Preklinické stadium	16
1.3.2 Stadium MCI	17
1.1.1. Stadium demence	19
2. Čichový deficit při AN a jeho měření	21
2.1 Klasifikace poruch čichu	21
2.2 Prevalence a etiologie poruch čichu	21
2.3 Souvislosti olfakce s věkem a pohlavím	22
2.4 Olfaktometrie a její metody	23
2.4.1 University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)	24
2.4.2 Motol Hospital Smell Test (MHST)	25
2.4.3 Sniffin' Sticks (SS)	25
2.5 Charakter narušení čichu u AN	29
2.6 Čichová identifikace (OI)	29
2.7 Čichová diskriminace (OD)	31
2.8 Čichový práh (OT)	31
2.9 Hédonická kvalita pachů	32
3. Kognitivní komponenty čichu a koreláty čichových testů	33
3.1 Kognitivní koreláty čichových testů	33
3.2 Sémantické aspekty testů čichové identifikace	35

3.2.1	Odoranty vhodné pro diagnostiku AN.....	35
3.2.2	Kulturní aspekt deskriptorů v testech čichové identifikace.....	36
3.2.3	Vliv deskriptorů na čichovou identifikaci	37
	VÝZKUMNÁ ČÁST.....	40
4.	Cíle výzkumu.....	40
5.	Design výzkumného projektu	42
5.1	Typ výzkumu	42
5.2	Výzkumný soubor.....	42
5.3	Metody získávání dat	43
5.3.1	Průběh testování	43
5.3.2	Využité metody.....	44
5.4	Metody zpracování a analýzy dat	48
5.5	Etika výzkumu	48
6.	Výsledky.....	50
6.1	Deskriptivní statistika	50
6.2	Kognitivní koreláty čichového testu.....	52
6.3	Porovnání SS testu u skupin MCI a kontroly – t-testy	53
6.4	Regresní analýza.....	56
7.	Diskuze	60
8.	Závěr.....	64
	Seznam použité literatury	66

Seznam tabulek

Tabulka 1 - <i>Seznam deskriptorů v testu OI SS (Gudziol & Hummel, 2009)</i>	37
Tabulka 2 - <i>Kontrastní distraktory testu OI (Gudziol & Hummel, 2009)</i>	38
Tabulka 3 - <i>Seznam testů neuropsychologické baterie UDS-Cz 2.0</i>	44
Tabulka 4 - <i>Četnosti pohlaví</i>	50
Tabulka 5 - <i>Četnosti vzdělání</i>	50
Tabulka 6 - <i>Deskriptivní statistika pro věk, vzdělání a vybrané testy</i>	51
Tabulka 7 - <i>Korelační matice kognitivních testů a SS – Pearsonovo r</i>	52
Tabulka 8 - <i>T-testy</i>	55
Tabulka 9 - <i>Deskriptivní statistika k příslušným t-testům</i>	55
Tabulka 10 - <i>Nejlepší model z best-subsets</i>	57
Tabulka 11 - <i>Robustní regrese</i>	59

Seznam grafů

Graf 1 - <i>Kvantilový graf</i>	53
Graf 2 - <i>Boxplot - SS u MCI a kontrol</i>	54
Graf 3 - <i>Best subsets metoda</i>	57
Graf 4 - <i>Diagnostické grafy k regresní analýze</i>	58
Graf 5 - <i>Robustní regrese</i>	59

Seznam zkratk

AA	Alzheimer's Association
ADL	Aktivity denního života (Activities of Daily Living)
aMCI	Amnestická MCI
AN	Alzheimerova nemoc
APA	Americká psychologická asociace (American Psychological Association)
B-SIT	Brief Smell Identification Test
BNT	Boston Naming Test
CDT	Test hodin (Clock Drawing Test)
CFA	Kategorická fluence – zvířata (Category Fluency – Animals)
CFV	Kategorická fluence – zelenina (Category Fluency – Vegetables)
CSF	Mozkomíšni mok (Cerebrospinal Fluid)
DS	Symboly kódování (Digit Symbol)
DSB	Opakování čísel pozadu (Digit Span Backward)
DSF	Opakování čísel dopředu (Digit Span Forward)
DT	Test diskriminace (Discrimination Test)
IT	Test identifikace (Identification Test)
K	Kontroly, kontrolní skupina
LMAD	Logická paměť A – oddálené vybavení (Logic Memory A – Delayed)
LMAI	Logická paměť A – okamžité vybavení (Logic Memory A – Immediate)
MCI	Mírná kognitivní porucha (Mild Cognitive Impairment)
MCI _{md}	Víceodmínová MCI (multiple-domain)
MCI _{sd}	Jednodmínová MCI (single-domain)

MHST	Motol Hospital Smell Test
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	Magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
naMCI	Neamnestická MCI
NIA	National Institute on Aging
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
OD	Čichová diskriminace (Olfactory Discrimination)
OI	Čichová identifikace (Olfactory Identification)
OT	Čichový práh (Olfactory Threshold)
PET	Pozitronová emisní tomografie
PN	Parkinsonova Nemoc
SCI	Subjektivní kognitivní porucha (Subjective cognitive impairment)
SD	Směrodatná odchylka (Standard Deviation)
SRT	Selective Reminding Test
SS	Sniffin' Sticks
TDI	Threshold – Discrimination – Identification
TMT	Test cesty (Trail Making Test)
TT	Test čichového prahu (Threshold Test)
UDS	Uniform Data Set
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
WAIS	Wechslerova inteligenční škála pro dospělé (Wechsler Adult Intelligence Scale)
WMS	Wechslerova paměťová škála (Wechsler Memory Scale)

Úvod

Alzheimerova nemoc (AN) zůstává aktuálním tématem zájmu mnoha lékařských vědních oborů, neboť se stárnutím populace se její prevalence zvyšuje, zatímco vyléčit toto onemocnění stále nejsme schopni. Prognóza pacientů s AN je však tím příznivější, čím dříve ke správné diagnóze dojde, neboť mohou benefitovat z časných intervencí jako jsou nová experimentální léčiva v rámci klinických studií, využití podpůrných služeb, lékařské péče, zvýšení zájmu a edukace rodinných příslušníků a pečovatelů i možnost plánovat do budoucna s ohledem na stanovenou diagnózu (Dubois et al., 2016). Alzheimerova nemoc je v současnosti chápána jako spektrum nebo kontinuum od asymptomatického preklinického stadia, přes symptomatické stadium mírné kognitivní poruchy (MCI) se zachovanými aktivitami denního života (ADL) až po stadium syndromu demence (Dubois et al., 2010; Nikolai et al., 2016). Tedy v rámci neuropsychologické diagnostiky AN pozorujeme trend posunu zájmu do dřívějších stádií této nemoci ve snaze najít spolehlivé biomarkery AN umožňující časnou diagnostiku nemoci (Nikolai et al., 2016).

Vzhledem k vysokému zájmu o toto onemocnění a snaze o zefektivnění diagnostiky se v posledních letech rapidně mění diagnostická kritéria AN, která jsou obohacována o nové výzkumné poznatky (Albert et al., 2011; Jack et al., 2011) . Je zde zejména trend validace a využití biomarkerů pro diagnostické účely i kognitivní symptomy, které nám mohou k časně diagnostice dopomoci (Jack et al., 2011) a zpřesňování klinických kritérií (McKhann et al., 2011).

Nejnovější výzkumný rámec považuje AN-specifické biomarkery za definující AN, tedy určující, zdali konkrétní jedinec spadá na kontinuum AN, zatímco méně specifické známky neuronálního poškození a kognitivní symptomy využíváme k určení závažnosti a stadia AN. Nicméně v mnoha případech nejsme s to specifické biomarkery rutinně a plošně využívat, tedy právě například kognitivní symptomatika nám může pomoci k identifikaci ohrožených jedinců (Jack et al., 2018).

V souvislosti s tím je ve fázi výzkumného zkoumání možnost využití čichového deficitu jako jednoho z klinických symptomů AN, který by šlo potencionálně využít v rutinní diagnostice AN. Čichové testy se ukazují být dobrým prediktorem konverze z MCI do demence alzheimerovské etiologie (Devanand et al., 2020; Roberts et al., 2016; Woodward et al., 2018). Výzkumně je čichový deficit u AN, zejména co se týče čichové identifikace, poměrně

dobře etablován, nicméně využití čichových testů v praxi stále z mnoha důvodů zůstává výzvou (Woodward et al., 2018).

Hlavním cílem této práce je podat přehled o možnostech využití čichových testů v časné diagnostice Alzheimerovy nemoci a blíže prozkoumat možné kognitivní koreláty těchto testů. V souvislosti s tím považujeme za nutné v rámci první kapitoly zmínit základní charakteristiky AN a specifika její diagnostiky, zejména neuropsychologické diagnostiky, není však ambicí podat podrobnější a komplexní přehled o AN a v případě potřeby odkazujeme na vhodnou literaturu. Jádrem této práce je čichový deficit u AN a konkrétní čichové testy, čemuž se věnuje kapitola druhá, a možné kognitivní koreláty čichového deficitu, o čemž pojednává kapitola třetí. Tato tematika byla z velké části rozebrána v rámci vlastní bakalářské práce (Vaškovicová, 2018), kde lze mimo jiné nalézt i obecnější informace o AN a čichovém deficitu, čemuž se zde tolik věnovat nebudeme, cílem aktuální práce je na toto plynule navázat s ohledem na nové poznatky od doby publikování, a využití praktických zkušeností a dat získaných z realizovaného výzkumu. využití v diagnostice u geriatrické populace. Těžištěm tedy budou zejména aktuální výzkumné zahraniční studie publikované v posledních letech blíže prozkoumávající narušení čichu u Alzheimerovy nemoci a příslušné testy.

Ve výzkumné části budou zpracována data z grantového výzkumu GAČR 17-05292S, 01. 01. 2017 - 31. 12. 2019 - Nové krevní biomarkery pro včasnou diagnostiku, prognózu a průběh Alzheimerovy nemoci probíhajícího na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN. V rámci tohoto výzkumu jsou pacienti mimo jiné testováni neuropsychologickou baterií UDS-Cz 2.0 a čichovým testem Sniffin' Sticks, kterému bude věnováno nejvíce pozornosti. Budou blíže prozkoumány možné kognitivní koreláty tohoto čichového testu a také jeho vhodnost pro využití v neuropsychologické diagnostice AN.

Využito je citování dle APA (APA, 2010).

LITERÁRNĚ PŘEHLEDOVÁ ČÁST

1. Alzheimerova nemoc a její neuropsychologická diagnostika

Alzheimerova nemoc je progresivním neurodegenerativní onemocnění, jež je možné klinicky definovat jakožto narušení kognitivních a funkčních schopností doprovázené behaviorálními symptomy (Dubois et al., 2016).

Vzhledem k prodlužování průměrné délky života světová, a zejména západní, populace stárne, s čímž vzrůstá i prevalence a incidence demence, a to s AN jakožto vedoucí příčinou syndromu demence (Lopez & Kuller, 2019). Jednotlivé epidemiologické studie a meta-analýzy se v číslech mohou drobně lišit, avšak dle odhadů v roce 2015 žilo na světě 46.8 milionů lidí s demencí a každých 20 let se toto číslo zdvojnásobí, odhad prevalence ve střední Evropě je 5.6% u jedinců nad 60 let (*World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*, n.d.). Čísla týkající se prevalence a incidence, ať už syndromu demence, MCI či AN, jsou však pouhými odhady, které se odvíjí od množství správně diagnostikovaných případů a také využitých kritérií (Lopez & Kuller, 2019).

Kromě věku je dalším rizikovým faktorem pro rozvoj AN také pohlaví, neboť AN významně častěji postihuje ženy, ačkoliv není zcela jasné proč. Tento rozdíl nelze přičíst pouze vyššímu věku dožití žen (Mielke, 2018; Viña & Lloret, 2010).

1.1 Nová diagnostická kritéria

Vzhledem ke vzrůstající prevalenci AN stoupají nároky na přesná diagnostická kritéria umožňující časnou diagnózu. Díky novým poznatkům a diagnostickým nástrojům se diagnostická kritéria dynamicky proměňují. Původní kritéria stanovaná organizací NINCDS-ADRDA v roce 1984 definovala AN jako klinicko-patologickou jednotku, jejíž definitivní diagnózu bylo možno provést pouze postmortem při autopsii, během života pacienta šlo diagnostikovat pouze možnou nebo pravděpodobnou AN (McKhann et al., 1984).

V roce 2011 však NIA-AA přišli s revizí těchto kritérií podložených 27 lety nových zkušeností. Nová kritéria měla být dostatečně flexibilní pro využití jak lékaři bez přístupu k neuropsychologickému testování, pokročilých zobrazovacích metod či bez možnosti odběru mozkomíšního moku (CSF), tak i výzkumníky z pracovišť s dobrou dostupností

těchto metod. Byla publikována diagnostická kritéria doporučená pro diagnózu syndromu demence a diagnózu syndromu demence u Alzheimerovy nemoci (McKhann et al., 2011). Dále NIA-AA zveřejnila kritéria pro diagnostiku MCI (Albert et al., 2011) a rovněž pro diagnostiku AN v preklinickém stadiu, což je však už spíše určeno pouze pro výzkumné účely (Sperling et al., 2011).

Revidovaná kritéria identifikovala AN jako spektrum onemocnění od asymptomatického preklinického stadia přes MCI až do stadia syndromu demence, přičemž histologicko-patologický nález může být přítomen v jakémkoliv z těchto stádií, tedy tento patologický nález nemusí být doprovázen klinickou manifestací v podobě kognitivní symptomatiky. Dále tato kritéria pracují s možností atypické manifestace kognitivního deficitu, kdy hlavním příznakem není porucha paměti, ale pozorujeme neamnestický kognitivní deficit. Nová kritéria také lépe diferencují AN od jiných neurodegenerativních onemocnění způsobujících demenci v geriatrické populaci. Je snaha do kritérií zakomponovat nově dostupné biomarkery s využitím MRI, PET nebo CSF biomarkerů a rovněž identifikovat genetické rizikové faktory pro rozvoj AN (Jack et al., 2011).

1.2 Směrem k biologickému definování nemoci

V době publikování nových kritérií v roce 2011 byl zaznamenán velký krok vpřed k využití biomarkerů v diagnostice AN, avšak vyskytovala se zde velká diskrepance mezi jednotlivými stadii AN, co se důležitosti různých typů biomarkerů týče (Jack et al., 2018). V rámci preklinické fáze se zdůrazňovaly beta-amyloidové biomarkery a byly jádrem identifikace preklinické AN (Sperling et al., 2011), zatímco ve stadiu MCI a demence byly zdůrazňovány všechny AN biomarkery včetně biomarkerů nespecifických pro AN (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011). V současnosti NIA-AA tedy usiluje o sjednocení využití biomarkerů napříč celému AN kontinuu, jedná se tedy zejména o depozita beta amyloidu, patologickou formu tau-proteinu a známky neurodegenerace (Jack et al., 2018).

Kritéria NIA-AA z roku 2011 jsou však opět revidována. Aktuálním doporučením NIA-AA z nově publikovaného výzkumného rámce z roku 2018 (Jack et al., 2018) je využívat CSF biomarkery specifické pro AN pro diagnostiku jako takovou, a AN nespecifické markery neuronálního poškození a stav kognice používat pro učení závažnosti a stadia AN. Autoři však uznávají, že ačkoliv budoucí kritéria směřují k čistě biologickému definování AN, týká se to aktuálně zejména výzkumných studií, nikoliv klinické diagnostiky. Tedy že v klinickém prostředí zatím některé potřebné technologie nejsou dostupné. Rovněž je

zjevné, že pokud by byl například odběr CSF vyžadován pro účast ve výzkumné studii, počet účastníků by se značně snížil, neboť mnozí pacienti se lumbální punkce obávají. Pro plošné využívání biomarkerů v diagnostice v budoucnu je třeba dalšího vývoje testování takových AN-specifických biomarkerů, které jsou finančně méně nákladné a méně invazivní, např. ze vzorku slin nebo krve (Jack et al., 2018).

Pokud při diagnostice není využito specifických biomarkerů a není prokázána neuropatologická změna, autoři doporučují nepoužívat diagnózu Alzheimerova nemoc, ale Alzheimerův klinický syndrom, neboť amnestická kognitivní porucha automaticky neimplikuje přítomnost AN a NIA-AA těmito novými kritérii směřuje k chápání kognitivního deficitu jako symptomu AN a nikoliv jako definice AN (Jack et al., 2018).

Nový výzkumný rámec rovněž umožňuje dvojí způsob kategorizace klinických stadií AN označující míru kognitivního deficitu. Kromě klasického schématu preklinické stadium, MCI a demence (rozdělená dále na lehkou, středně těžkou a těžkou demenci) navrhuji ještě šestistupňový numerický způsob určení stadia AN, spíše však opět pro výzkumné účely (Jack et al., 2018).

1.3 Stadia AN a kognitivní příznaky v neuropsychologické diagnostice

Jak již bylo zmíněno výše, v současnosti je na klinická stadia AN pohlíženo jako na kontinuum se zpravidla postupně se zvyšující intenzitou kognitivních příznaků, tedy kognitivní symptomatiku můžeme využít k určení stadia závažnosti AN i k podpoře diagnózy (Jack et al., 2018). Každé stadium má svá specifika.

1.3.1 Preklinické stadium

Ačkoliv v preklinickém stadiu často kognitivní změny nepozorujeme, respektive nedovedeme spolehlivě zachytit, je patrné, že ke drobným kognitivním změnám dochází již právě v rámci preklinického stadia, patrně několik let či až desítek let před splněním kritérií pro diagnózu MCI, podle nové studie od Caselli & Reiman (2019) dokonce až dvacet let před nástupem stadia MCI.

Dlouhá doba nástupu kognitivních příznaků nám nabízí rozsáhlé diagnostické okno, ve kterém by se, se zpřesněním časné diagnostiky a ujasnění souvislostí mezi patofyziologickými změnami a klinickou symptomatikou, mohlo využít intervencí modifikujících průběh onemocnění. Idea je tedy taková, že v budoucnu bychom mohli být

schopni zachytit jedince s rizikem AN před nástupem signifikantnějších kognitivních příznaků a poskytnout jim optimální léčebné intervence (Sperling et al., 2011).

Diagnóza tohoto stadia se významně soustředí na využití biomarkerů, neboť je postulováno, že AN začíná dlouhým asymptomatickým obdobím a že v některých případech nedojde k manifestaci kognitivních či behaviorálních symptomů během jejich života, ačkoliv je AN patologie přítomna. Avšak navzdory tomu není opomíjena důležitost kognitivní symptomatiky, která může významně napomoci identifikaci jedinců s AN. Organizace NIA-AA jednoznačně podporuje zkoumání AN i cestou neuropsychologie (Sperling et al., 2011).

V rámci neuropsychologické diagnostiky můžeme u jedinců v preklinickém stadiu pozorovat méně markantní kognitivní deficit v rozsahu menším než $-1 SD$ ve srovnání s normami. A ačkoliv se v rámci ČR zatím rutinně nepraktikuje neuropsychologická diagnostika preklinického stadia, využívají se pro tento účel, zejména v rámci výzkumných studií, tyto vhodné nástroje: longitudinální opakovaná administrace neuropsychologických baterií, administrace speciálních „challenging“ testů zaměřených na identifikaci hipokampální atrofie (využívající kódované ukládání do paměti a vybavení s vodítky nebo koncept vazebné paměti či vazebných asociací) a také využití počítačových technologií pro opakovanou administraci komplexní neuropsychologické baterie a její vyhodnocení, např. z domova pacienta (Nikolai et al., 2016).

1.3.2 Stadium MCI

Koncept MCI, podobně jako demence, není exkluzivní pro AN, ale jedná se o syndrom, jehož etiologie může být různé povahy, často však představuje právě prodromální AN, jelikož většina pacientů s MCI během několika let konvertuje do demence Alzheimerova typu. Avšak názvem MCI při AN (AN-MCI) již označujeme pouze ty pacienty, jejichž MCI je prokazatelně způsobena AN patologií (Nikolai et al., 2016).

V rámci diagnostiky můžeme dále rozlišovat čtyři subtypy MCI: amnestickou (aMCI) nebo neamnestickou (naMCI) variantu podle toho, zdali je přítomno narušení paměti, dále rozlišujeme jednodoménovou (MCI_{sd}) versus vícedoménovou (MCI_{md}) variantu podle toho, zdali je narušena pouze jedna nebo více kognitivních domén. Pro AN-MCI je nejtypičtější varianta aMCI, avšak jak jsme již zmínili, manifestace AN může být atypická (Nikolai & Vyhnálek, 2017).

Diagnostika kritéria AN-MCI dle NIA-AA z roku 2011 (Albert et al., 2011) rozlišují základní klinická kritéria pro diagnostiku bez dostupnosti vysoce specializovaných metod a rovněž výzkumná kritéria již s využitím biomarkerů. V rámci této práce nás interesují spíše klinická kritéria MCI, která jsou následující:

1. Subjektivní stížnosti na zhoršení kognice v kontrastu s předchozím stavem, buď od pacienta nebo od blízké osoby, nebo zhoršení kognice referované zkušeným klinickým pracovníkem na základě opakovaného pozorování.
2. Narušení jedné nebo více kognitivních domén v míře vyšší, než je běžné pro jedince daného věku a dosaženého vzdělání. Při opakovaném neuropsychologickém testování by mělo být prokazatelné zhoršování kognice v čase. Z kognitivních domén se může jednat o paměť, exekutivní funkce, pozornost, fatické funkce a vizuoprostorové funkce. Avšak nejčastěji se u AN-MCI jedná o narušení epizodické paměti.
3. Zachování aktivit denního života, tedy nedošlo zatím k narušení soběstačnosti.
4. Absence syndromu demence.

Klinickým standardem (který se však stále dynamicky vyvíjí) je kombinovat neuropsychologické vyšetření s MR mozku či jinou dostupnou zobrazovací metodou za účelem vyloučení jiné etiologie symptomů (např. vaskulární), zároveň tak lze ověřit, zdali je přítomna atrofie hipokampů, která je pro AN částečně specifická (Nikolai et al., 2016).

Neuropsychologické vyšetření MCI zahrnuje zjištění kognitivního profilu a určení, zdali se jedná o profil konzistentní s AN či jinou diagnózou, neboť různá neurodegenerativní onemocnění mají svůj jedinečný kognitivní profil. Tento postup může být však komplikován faktem, že u některých AN pacientů můžeme pozorovat profil atypický. Při vyšetření se zpravidla využívají fixní nebo flexibilní komplexní neuropsychologické baterie, pro použití konkrétních testů však neexistuje jednoznačné doporučení a můžeme se setkat s odlišnými přístupy či preferencí rozličných typů testů na různých pracovištích. Nejčastěji testovanými a tedy základními kognitivními doménami jsou paměť, pozornost a pracovní paměť, vizuospaciální schopnosti, exekutivní a fatické funkce (Nikolai et al., 2016). V rámci testů neuropsychologické baterie jsou pro diagnózu MCI klíčové skóry -1 až -1.5 *SD* od normy (Albert et al., 2011).

Existuje i specifická skupina pacientů označovaných jako SCI (Subjective Cognitive Impairment), kteří pociťují subjektivní zhoršení kognice, avšak nesplňují diagnostická

kritéria MCI, tedy není u nich dostatečné zhoršení kognice ve srovnání s normami. Část těchto pacientů však později skutečně konvertuje do MCI (Nikolai et al., 2012).

Právě NIA-AA se v roce 2005 zasadila o vývoj neuropsychologické baterie vhodné pro testování AN-MCI zvané Uniform Data Set (UDS), jejíž třetí verze z roku 2015 je přizpůsobena novým diagnostickým kritériím (Besser et al., 2018; Weintraub et al., 2017). V ČR byla prozatím vytvořena normativní data pro druhou verzi UDS-Cz 2.0 (Nikolai et al., 2018). Pro komplexnější přehled konkrétních testů vhodných pro diagnostiku AN-MCI odkazujeme na příslušnou literaturu českých odborníků se na tuto problematiku specializujících (Nikolai et al., 2013, 2016; Nikolai & Vyhnálek, 2017).

1.1.1. Stadium demence

Demence u AN představuje konečné stadium onemocnění a podle míry závažnosti můžeme rozlišovat mírnou/lehkou, středně těžkou a těžkou demenci. Stejně jako u MCI je třeba zdůrazňovat, že se jedná o syndrom, jehož častou příčinou je AN, avšak etiologie může být různá a je celá řada odlišných onemocnění způsobujících syndrom demence. Proto NIA-AA ustanovila kritéria pro diagnózu demence jako takové a zároveň pro diagnózu demence Alzheimerova typu, která má svá specifika související zejména s postupným a prokazatelným zhoršováním v čase (McKhann et al., 2011).

Klíčovým kritériem a pomyslným předělem oddělujícím stadium MCI od stadia demence je narušení soběstačnosti, tedy pokud kognitivní a behaviorální symptomatika již dosáhne takové míry, že naruší schopnost vykonávat aktivity denního života, hovoříme o syndromu demence (McKhann et al., 2011; Nikolai et al., 2016).

Neuropsychologické vyšetření je v tomto případě uzpůsobeno míře závažnosti demence. Ve stadiu lehké demence lze ještě využít neuropsychologické baterie k určení kognitivního profilu (Nikolai & Vyhnálek, 2017). V pokročilejších stádiích však již pacienti nejsou s to absolvovat testování komplexní neuropsychologickou baterií, volí se tedy jednodušší testové metody, zkrácené testové baterie, neuropsychologické klinické zkoušky, škály demence, jako třeba Mattisova škála demence (Bezdicek et al., 2015), či pouze screeningové testy pro dlouhodobější sledování progresu nemoci (Nikolai et al., 2016; Nikolai & Vyhnálek, 2017). V ČR se k těmto účelům nejčastěji využívá screeningový test MMSE (Štěpánková et al., 2015), avšak vzhledem ke zpoplatnění tohoto testu se i hojněji začal užívat alternativní MoCA (Kopecek et al., 2017).

Správnou diagnózu ve fázi demence však komplikuje fakt, že příslušná symptomatika je zde natolik pokročilá, že se původně odlišné a specifické kognitivní profily různých neurodegenerativních onemocnění stírají a nejsou tak dobře odlišitelné jako ve stadiu MCI. Diferenciální diagnostika v tomto stadiu může být tedy obtížná a není vhodné spoléhat se v tomto pouze na neuropsychologické vyšetření (Nikolai et al., 2016). V souladu s tím je směřování výzkumu k biologickému definování nemoci s využitím vyšetření kognice k určení stadia nemoci (Jack et al., 2018).

2. Čichový deficit při AN a jeho měření

Již v raných fázích fyziopatologického procesu AN se objevují neurofibrilární klubka v čichovém bulbu a dalších anatomických oblastech zodpovědných za zpracování čichových stimulů, jmenovitě entorhinální, piriformní a orbitofrontální oblasti mozkové kůry, hippocampus a amygdala, dále části insuly, spánkového i frontálního laloku a bazálního předního mozku – tuto informaci máme již několik desítek let (Hyman et al., 1991). Klinická manifestace tohoto patologického procesu se může projevit narušením čichu, nejčastěji čichové identifikace, které je nejlépe zdokumentována (Devanand et al., 2015, 2020; Liang et al., 2016; Quarmley et al., 2017; Serby et al., 1991).

Jelikož se porucha čichu u AN obvykle projevuje ještě dříve než kognitivní symptomatika (Martinec Nováková et al., 2015), existuje potenciál pro využití testování čichu jakožto neinvazivní způsobu screeningu AN ve fázi, kdy ještě nedošlo k závažnému narušení kognice. Zejména narušení čichové identifikace má potenciál pro predikci konverze do demence, která je srovnatelná s prediktivní hodnotou narušení epizodické paměti, a patrně je superiorní testům epizodické verbální paměti, co se týče predikce kognitivního poklesu v čase (Devanand et al., 2020).

2.1 Klasifikace poruch čichu

Poruchy čichu můžeme rozdělit na kvantitativní či kvalitativní. Co se týče kvantitativních poruch, běžný stav označujeme jako normosmie, sníženou míru čichově vnímat označujeme jako hyposmii až anosmii, což je již úplná ztráta čichu. Naopak abnormální schopnost čichového vnímání označujeme jako hyperosmii. Kvantitativní zhoršení čichu zpravidla si pacienti zpravidla neuvědomují a je tedy vhodné se spoléhat na odborné měření (Martinec Nováková et al., 2015).

V případě kvalitativní poruchy čichu mluvíme o dysosmii. Patří sem parosmie, tedy změněné vnímání kvality pachu, fantosmie, tedy vnímání pachu, který reálně není přítomný, heterosmie, tedy neschopnost rozlišovat mezi pachy, a čichová agnózie neboli specifická anosmie typická neschopností pachy správně identifikovat (Martinec Nováková et al., 2015).

2.2 Prevalence a etiologie poruch čichu

Výskyt poruch čichu rozmanité etiologie i typu je reportován až u 24% populace nad 53 let věku, nejčastěji u starších mužů. Typicky si však postižení jedinci nejsou svého deficitu vědomi (Murphy et al., 2002). Neuvědomování si tohoto deficitu je možná způsobeno tím,

že čichové informace bývají zpracovávány z velké části na nevědomé úrovni (Croy et al., 2014).

Poruchy čichu mohou být rozmanité etiologie, zde nás bude zajímat narušení čichu způsobené neurodegenerativním procesem v rámci CNS, avšak je třeba brát v potaz, že pokud u pacienta pozorujeme poruchu čichu, je třeba diferenciatně diagnosticky určit správného původce, neboť příčin je celá řada. Jinými příčinami mohou být patologie v dutině nosní či vedlejších nosních dutinách, úraz, virové onemocnění, vystavení toxickým látkám, kongenitální vady, psychiatrické onemocnění, metabolické a endokrinní poruchy a mnohé další (Martinec Nováková et al., 2015).

Co se týče neurodegenerativních onemocnění, narušení čichu může být kompromitováno celou řadou neurodegenerativních onemocnění a neurovývojových poruch, tedy nejenom Alzheimerovou nemocí, ale i Parkinsonovou nemocí (PN), Huntingtonovou nemocí, roztroušenou sklerózou, schizofrenií, Downovým syndromem a dalšími onemocněními (Doty et al., 2015).

Výkon v testech čichové identifikace je nižší u aktivních kuřáků, jedinců s aktuálně probíhajícím onemocněním horních cest dýchacích i u jedinců s kongenitální anosmií. Kouření v minulosti také může stále čich ovlivňovat, avšak do určité míry se schopnost čichu vrací k normálnímu stavu v závislosti od rozsahu a délky předešlého období kouření cigaret (Devanand, 2016).

2.3 Souvislosti olfakce s věkem a pohlavím

Zhoršování čichu je dobře zdokumentováno i jako pouhý důsledek stárnutí. Tedy postupné zhoršování olfakce nemusí nutně znamenat patologii (Sorokowska, Schriever, et al., 2015).

Je pozorováno postupné zhoršování schopnosti čichové identifikace s věkem, které se výrazně zrychluje přibližně od 70 let věku. U starších jedinců bez narušení kognice skóry testů čichové identifikace negativně korelují s věkem. To znamená, že pouhé součty hrubých skóreů využívané k orientačnímu zhodnocení olfakce u některých čichových testů nejsou dostačující ke zhodnocení normálního či patologického stavu čichu u geriatrické populace a jednoznačně je třeba skóreů porovnávat s věkovými normami (Devanand, 2016).

V otázce pohlavních rozdílů převládá přesvědčení, že ženy si v čichových schopnostech vedou lépe než muži (Brand & Millot, 2001), avšak v řadě studií čichu u AN tento rozdíl pohlaví pozorován není (Jung et al., 2019; Silva et al., 2018). Ženy zpravidla skórují o něco

málo výše v testech čichové identifikace, avšak tento rozdíl zpravidla nebývá detekovatelný u poruch jako AN, které způsobují rozsáhlé narušení čichu – pohlavní rozdíly se stírají (Devanand, 2016).

2.4 Olfaktometrie a její metody

Metody vyšetření čichu můžeme v zásadě rozlišit na subjektivní a objektivní, avšak těžištěm této práce jsou pouze metody subjektivní. Mezi objektivní metody patří zejména elektrofyziologické metody, respirační olfaktometrie a funkční zobrazovací metody. Nevýhodou objektivních metod je zejména jejich technická a finanční náročnost (Martinec Nováková et al., 2015). A ačkoliv jsou tyto metody označovány jako objektivní, subjektivní psychofyzikální metody se ukazují být citlivějšími a spolehlivějšími při testování čichu (Doty, 2019).

Subjektivní metody měření čichu mohou být kvantitativní i kvalitativní, povětšinou se jedná o komerční psychofyzické testy čichu založené na administraci čichového podnětu vyšetřovanému jedinci a vyhodnocení jeho vědomé odpovědi v reakci na daný stimul (Martinec Nováková et al., 2015). Výraz „subjektivní metody“ neznamená v tomto případě nedostatek objektivity, ale odkazuje na to, že dané metody umožňují pacientům reportovat své prožitky, které nemohou být jinak detekovány nebo kvantifikovány, např. fantasmie (Doty, 2019).

V případě psychofyzických testů jsou nejčastěji měřenými čichovými schopnostmi čichová identifikace, což je schopnost správně pach pojmenovat (ať již spontánně či metodou nucené volby), dále čichová diskriminace, tedy schopnost správně rozlišit jednotlivé pachy od sebe, a čichový práh, tedy nejnižší koncentrace odorantu, kterou je jedinec schopen detekovat (Martinec Nováková et al., 2015). Blíže tyto tři nejčastěji zkoumané čichové schopnosti rozebíráme níže buď u konkrétních testů nebo v sekci narušení čichu u AN. Existují i testy čichové paměti nebo hédonické hodnoty daného pachu (nakolik je pach vnímán jako příjemný). A ačkoliv lze psychofyzicky měřit různé čichové schopnosti, výsledky různých čichových testů spolu do velké míry korelují, neboť tyto schopnosti vychází ze stejných fyziologických procesů (Doty, 2019).

V ČR mezi nepoužívanější metody pro měření čichu patří UPSIT neboli University of Pennsylvania Smell Identification Test (Doty, Shaman, Kimmelman, et al., 1984), SS neboli Sniffin' Sticks (Kobal et al., 1996) nebo v ČR vyvinutý MHST neboli Motol Hospital Smell Test (Magerová et al., 2008). U zahraničních testů typu UPSIT nebo SS je potíží, že

nejsou vyvinuté pro českou populaci a standardizace oficiální české jazykové mutace či normativní studie chybí.

2.4.1 University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Jeden z celosvětově nejznámější a nejvyužívanějších testů je UPSIT vyvinutý v USA v 80. letech (Doty, Shaman, Kimmelman, et al., 1984). Vývoj tohoto testu je blíže popsán v další studii z téhož roku (Doty, Shaman, & Dann, 1984). Test využívá tzv. „scratch and sniff“ technologii, kdy vyšetřovaný jedinec si test administruje sám. UPSIT je obsažen ve 4 papírových sešitech určených pro jednorázové použití, každý sešit obsahuje 10 odorantů, celkem tedy UPSIT obsahuje 40 odorantů určených k identifikaci. Co strana, to jeden odorant obsažený ve speciálním zapouzdřeném políčku hnědé barvy, které testovaný jedinec seškrábne, tím uvolní daný odorant, ke kterému si přičichne, a vybere z nabídky 4 názvů, který pach by to podle něj mohl být - tedy se jedná o metodu nucené volby (Doty, Shaman, Kimmelman, et al., 1984).

Hrubým skórem je počet korektních identifikací odorantů, který se poté porovná s dostupnými normami přizpůsobenými pro věk a pohlaví a poskytne informace o stavu čichu daného jedince (normosmie, stupně hyposmie až anosmie) a percentil (Doty, 2015). Test má uspokojivé psychometrické vlastnosti, např. ve studii od Doty et al. (1984) byla test-retest reliabilita po šestiměsíčním intervalu $r = .918$, $p < 0.001$. Test má dále vysokou vnitřní konzistenci pro plné i zkrácené verze (Doty et al., 1989).

Vzhledem však k jeho místu původu může být UPSIT pro českou kulturu v některých aspektech nevhodný, některé odoranty nejsou příliš typické v našich končinách. Existuje však vícero jazykových mutací a úprav testu, v ČR se mnohdy využívá verze německá (Martinec Nováková et al., 2015). Jako další nevýhodu tohoto testu považujeme to, že je zaměřen pouze na čichovou identifikaci, pokud bychom tedy chtěli zhodnotit i další čichové schopnosti, s UPSIT si nevystačíme. Test má rovněž zjevnou finanční nevýhodu, a to jeho jednorázovost, pro vyšetření většího množství pacientů bychom museli nakoupit velké množství jednorázových sešitů. Polemizujeme, zdali je výhodné, aby si testovaný jedinec test administroval sám, neboť se tím může potencionálně ohrozit standardnost postupu při testování a omezená možnost kontroly postupu při testování výzkumníkem. Nevýhodou může být také jeho délka, administrace 40 položek může trvat 10-25 minut, což je výrazně více ve srovnání s pouze 16 položkami v rámci testu OI ve Sniffin' Sticks, avšak pokud je pro nás zásadní co nejkratší doba testování, je zde možnost využít zkrácená verze B-SIT

(Brief Smell Identification Test) s pouhými 12 položkami, jejíž administrace zabere maximálně 5 minut (Doty et al., 1996) Jako nevýhoda bývá udáváno i to, že odoranty v UPSIT mají poměrně nízkou intenzitu a tedy výsledek může nežádoucně souviset s čichovým prahem (Martinec Nováková et al., 2015).

2.4.2 Motol Hospital Smell Test (MHST)

Jak jsme již zmínili, odoranty mohou být značně specifické pro danou kulturu, tedy je z našeho pohledu přínosný vývoj českého čichového testu MHST. Jedná se o test čichové identifikace srovnatelný se zahraničními variantami, např. s UPSIT byla zjištěna korelace $r = .68$, $p < 0.0005$, dle slov autorů je specifická a senzitivita UPSIT a MHST analogická (Magerová et al., 2008).

Test obsahuje 18 odorantů, a to v podobě lahviček obsahujících olejové esence. Testovanému jedinci se předloží vždy jedna lahvička k nosním dírkám a z nabídky 4 názvů vybírá ten správný, podobně jako u UPSIT a SS metodou nucené volby. Odoranty jsou zvoleny tak, aby byly běžné v rámci naší populace, jmenovitě: borovice, broskev, citron, růže, višně, grep, hřebíček, levandule, pepermint, pomeranč, skořice, vanilka, káva, med, šerík, jahoda, černý rybíz a rum (Magerová et al., 2008).

Autoři testu vyzdvihují jeho finanční dostupnost (sada vydrží 3 měsíce), krátkou délku vyšetření pod 15 minut a jednoduchost administrace, tedy lze test administrovat i pacientům s pokročilejším kognitivním deficitem.

2.4.3 Sniffin' Sticks (SS)

O desetiletí později po UPSIT byl v 90. letech v Německu vyvinut test Sniffin' Sticks jakožto vhodná alternativa (Kobal et al., 1996). Cílem bylo vyvarovat se nedostatků UPSIT či jiných testů: test SS měl být vhodný pro opakované užívání, nikoliv jednorázový, zároveň přenosný, dále měl zahrnovat verbální (čichová identifikace) i neverbální (čichová diskriminace) nadprahové testy a zároveň i test čichového prahu, test by měl být dále komerčně dostupný a finančně nenáročný (Hummel et al., 1997).

A tak byla vyvinuta technologie Sniffin' Sticks, tedy odoranty napuštěné do běžně dostupných per/fixů. Pera jsou dlouhá 14 cm, jejich průměr je 1.3 cm. Místo tekutou barvou, jako u běžného fixu, jsou však Sniffin' Sticks napuštěné 4ml roztoku obsahujícího příslušný odorant rozpuštěný v propylenglykolu. Při testování je odstraněno víčko pera experimentátorem a na asi 3 sekundy je pero umístěno přibližně 2 cm od nostril pacienta

(Hummel et al., 1997). Lze však nosní dírky testovat i zvlášť, tedy SS umožňuje i izolované laterální testování. Na konci se na pero ihned zase nasadí víčko, aby odorant zbytečně nevyprchával (Wolfensberger et al., 2000). SS sada obsahuje celkem 112 takových odorizovaných per, z toho 16 tripletů (tedy 48 per) pro testování čichového prahu, dalších 16 tripletů (48 per) pro testování čichové diskriminace a 16 samostatných per pro testování čichové identifikace. Kromě staircase procedury u OT je každé podnětové pero prezentováno pouze jednou (Rumeau et al., 2016).

Při testování je kladen důraz na eliminaci přítomnosti nežádoucích pachů, které by mohly zkreslit výsledek vyšetření. Tedy testovací místnost má být odvětrávána, examinátor by měl před testováním vždy použít čisté bavlněné rukavice či si umýt ruce pouze vodou bez použití parfemovaného mýdla. Pacientům je před testováním zakázáno kouřit, jíst či pít jakékoliv nápoje kromě čisté vody alespoň 15 minut před zahájením testování (Rumeau et al., 2016).

Podle standartního pořadí při testu, tedy v případě, kdy chceme testovat všechny tři čichové schopnosti, začínáme testem čichového prahu. Ten obsahuje 16 tripletů/trójic per číslovaných 1-16. Tyto trojice jsou barevně odlišeny pro usnadnění orientace examinátora. Červené pero je odorizováno n-butanolem nebo fenethyl alkoholem, koncentrace odorantu je sestupná, číslo 16 je nejméně intenzivní a číslo 1 nejvíce intenzivní. Zbývá dvě pera v rámci každého tripletu, tedy zelené a modré, nejsou odorizována vůbec. Testovaný jedinec by měl být zaslepen maskou tak, aby nebyl schopen identifikovat pera pomocí jejich barevného označení. Před započítáním samotného testovacího procesu je testovanému jedinci umožněno přičichnout si k odorizovanému peru č. 1 největší intenzity a prázdnému peru, aby mu bylo zjevné, o jaký cílový pach se jedná. Poté se začíná s testovacím protokolem. Administrátor vždy předkládá za sebou trojici per, vždy proměňuje pořadí barev, začíná se u čísla 16 nebo 15 a administruje se každý druhý triplet, tedy jedince testujeme buď sudými, nebo lichými triplety, aby se zkrátil proces testování. Mezi jednotlivými pery je pauza asi 3 sekundy, mezi jednotlivými triplety 30 sekund. Úkolem testovaného jedince je metodou nucené volby vybrat z trojice per prezentovaných za sebou to, které je podle něj odorizováno. Jakmile dojde ke správné identifikaci, administrujeme daný triplet bezprostředně ještě jednou, pokud je opět identifikován správně, je toto náš bod obratu a vracíme se k přechozímu tripletu (vyšší číslo), který původně identifikován nebyl. Jakmile dojde z chybě, znamená to druhý bod obratu a vracíme se opět sestupně k silnějším koncentracím, dokud opět nedojde ke správné identifikaci dvakrát za sebou. Proces opakujeme, těchto bodů obratu ve výsledku máme 7. Výsledný skóre T je průměrem posledních 4 bodů obratu. Pokud jedinec není

schopen identifikovat ani pero nejvyšší koncentrace 1, dáváme mu skór 1 nebo 0 podle konvence (Rumeau et al., 2016).

Mezi jednotlivými subtesty by měla být 3-5 minut pauza. Následuje test čichové diskriminace. Ten opět obsahuje 16 trojic per, v rámci každé trojice barva modrá, zelená a červená. Červené a modré pero je v tomto testu odorizováno vždy stejným odorantem, avšak cílové zelené pero je odorizováno odorantem odlišným. Úkolem testovaného jedince je tedy správně identifikovat metodou nucené volby, které pero z trojice je odlišné svým pachem od zbylých dvou. Opět by testovaný jedinec měl být zaslepen. Prodleva mezi pery v rámci jednoho tripletu by měla být opět 3 sekundy, mezi jednotlivými triplety 30 sekund. Začíná se u tripletu č. 1 a postupně projdeme všechny až k číslu 16. Hrubým skórem D je prostý součet správně identifikovaných tripletů (Rumeau et al., 2016).

Aby se v rámci testu čichové diskriminace zamezilo rozlišování odorantů na základě jiných vlastností než jejich pachové kvality, byly odoranty v rámci tripletů vždy utvořeny tak, aby měly stejnou nebo velmi podobnou intenzitu – tedy aby nešlo pera rozlišovat pouze na základě intenzity pachu (Hummel et al., 1997).

Poslední je test čichové identifikace. U tohoto testu již není nutné zaslepení. Testovanému jedinci vždy předložíme nabídku 4 názvů odorantů a jedno pero k přičichnutí, metodou nucené volby zvolí jednu z možností, který pach to podle něj může být. Tímto způsobem administrujeme všechna pera od 1 do 16 s pauzou 30 sekund mezi jednotlivými pery. Výsledný hrubý skór I je prostým součtem správných identifikací (Rumeau et al., 2016).

16 odorantů testu OI bylo původními autory testu vybráno tak, aby byly co nejlépe známé v dané kultuře, byly známé jejich názvy a byly podobné, co se týče jejich identifikovatelnosti, intenzity a hédonické kvality. Bylo tedy zahrnuto více příjemných než nepříjemných odorantů. Bylo rovněž zjišťováno, zdali by ke zvýšení počtu správných identifikací přispěla vizuální, nikoliv pouze verbální, nápověda v podobě obrázků s původcem odorantu. Avšak ukázalo se, že vizuální nápověda nezvyšovala výsledný skór. Výsledné odoranty jsou: pomeranč, pepermint, terpentýn, hřebíček, kůže, banán, česnek, růže, ryba, citron, káva, anýz, skořice, lékořice, jablko a ananas (Hummel et al., 1997).

Výsledným skórem celého SS testu je součet 3 subtestů TDI, který je třeba porovnat s místními normami, normosmie je většinou definována jako TDI skór vyšší než

10. percentil v rámci daného pohlaví a věkové skupiny (Rumeau et al., 2016). Normy pro německou populaci nalezneme v článku od autorů Hummel et al. (2007)

V jedné z původních studií od SS od Hummel et al. (1997) byla ustanovena test-retest reliabilita, pro OI byla $r = .73$, avšak pro OT $r = .61$ a pro OD pouhých $r = .54$, validita byla ustanovena porovnáním s již etablovanými metodami. Autoři studie ustanovují, že SS je vhodný nástroj pro testování čichu, nás nicméně zaráží zejména nízká test-retest reliabilita některých subtestů, avšak test-retest reliabilita celkového TDI skóru byla $r = .72$. V novějších studiích je již test-retest reliabilita jednotlivých subtestů vysoká, nicméně jedná se o delší „extended“ verzi SS s dvojnásobným počtem testovacích per v rámci testů OI a OD (Haehner et al., 2009; Sorokowska, Albrecht, Haehner, et al., 2015).

Co se týče rozdílů v rámci pohlaví, některé studie reportují, že ženy dosahují v rámci SS vyšších skóre než muži (Oleszkiewicz et al., 2019), jiné studie tento efekt nereportují (Sorokowska, Albrecht, Haehner, et al., 2015). Co však je prokázáno velmi dobře, je zhoršování se výsledků SS se zvyšujícím se věkem (Hummel et al., 1997; Oleszkiewicz et al., 2019), což je v souladu s poznatkem, že se zvyšujícím věkem se čich zhoršuje (Sorokowska, Schriever, et al., 2015).

Mezi nevýhodami testu bychom zmínili zejm. délku testování. Testování celou sadou tří subtestů SS může podle Wolfensberger et al. (2000) trvat 25-45 minut v závislosti na tempu testovaného jedince. My se však v případě spíše přikláníme k 45 minutám v případě geriatrických pacientů, či dokonce u pacientů již s narušením kognice. Tedy testování pacientů s výraznějším narušením kognice je náročné, zejm. pro pacienta samotného. Lze však využít pouze testu čichové identifikace či jeho zkrácených verzí. Co se týče finanční náročnosti, test je méně nákladný než UPSIT, neboť není jednorázový a po zakoupení jej lze používat 6 měsíců v případě OT a 12 měsíců v případě OD a OI (Martinec Nováková et al., 2015).

Bohužel ani SS metoda není v ČR plně standardizována, obvykle se využívá německá verze, kdy se podnětový materiál k OI přeloží do češtiny. Nicméně jsou dostupná normativní data (Vodička et al., 2011) pro českou populaci. Popř. je dostupná nejnovější německá normativní studie z roku 2019 vytvořená na velkém vzorku (Oleszkiewicz et al., 2019). SS se úspěšně využívá v řadě dalších zemí, kde pro něj byly vytvořeny místní normy (Fjaeldstad et al., 2015; Neumann et al., 2012; Sorokowska & Hummel, 2014).

2.5 Charakter narušení čichu u AN

Narušení čichu u AN je již dobře zdokumentovaným jevem, nejprve zpravidla dochází k narušení čichové identifikace a poté teprve k narušení čichového prahu a čichové diskriminace (Magerová et al., 2008).

Čichový deficit může posloužit jako časný marker AN, pomoci predikovat riziko konverze do demence (Quarmley et al., 2017; Roberts et al., 2016) a zároveň může napomoci diferenciální diagnostice AN od jiných onemocnění, např. deprese (Marine & Boriana, 2014; Pentzek et al., 2007). Obvykle nedochází k úplné ztrátě čichu, pouze jeho narušení, přičemž tento deficit bývá přítomen u obou nostril. Tento deficit je značně robustní, bývá přítomen u převážné většiny pacientů již v raných fázích AN, Doty et al (2015), udávají až 85-90% pacientů. Narušení čichu má tendenci progredovat v čase spolu s progresí AN. Narušení čichu bývá doprovázeno snížením odpovědi příslušných struktur v CNS při vystavení jedince čichovému podnětu (Doty et al., 2015).

Tento deficit je identifikovatelný řadou psychofyzických testů, nejčastěji testy čichové identifikace, popř. čichového prahu. Při dotázání před testováním naprostá většina pacientů nereportuje potíže s čichem či jeho zhoršení, ačkoliv poté v čichových testech skórují v podprůměru, tedy nejsou si vědomi svého deficitu (Devanand et al., 2000; Doty, 2015; Fusetti et al., 2010). Toto narušení je podobné narušení čichu u dalších neurodegenerativních onemocnění, např. u PN (Rahayel et al., 2012) a mnohých dalších.

2.6 Čichová identifikace (OI)

Jak jsme již zmiňovali výše, narušení schopnosti čichové identifikace je u AN zdokumentováno nejlépe, úměrně tomu, že právě narušení OI je u AN nejvíce prominentní (Jung et al., 2019; Rahayel et al., 2012; Silva et al., 2018). Z metaanalýzy od Rahayel et al. (2012) vyplývá, že testy OI mají významnou velikost účinku pro diagnostiku AN ($d = 2.05$; $95\% CI: 1.68-2.42$). Stejně tak v metaanalýze od Jung et al. (2018) měla OI větší velikost účinku pro AN i MCI ($d = 0.71$; $95\% CI: 0.51-0.91$) nežli ostatní čichové schopnosti OD nebo OT. V metaanalýze od Roalf et al. (2017) měly testy OI významnou velikost účinku pro diagnostiku MCI ($d = -0.86$; $95\% CI: -1.00 - -0.73$).

Podstatou čichové identifikace je označení zdroje pachu, nejčastěji se jedná o verbální označení, avšak zdroje pachu mohou být v konkrétních testech znázorněny i vizuálně pomocí obrázků. V případě verbální odpovědi se může jednat o volnou/spontánní

identifikaci vlastními slovy (Martinec Nováková et al., 2015). Nicméně většinou se volné/spontánní identifikace neužívá, neboť bez nápovědy je pro většinu lidí velmi obtížné pachy správně pojmenovat. Testy využívající metodu nucené volby tak vychází jako nejvíce reliabilní a senzitivní (Doty, 2019).

Čichová identifikace má potenciál při diferenciální diagnostice AN, predikci konverze z MCI do demence u AN (Devanand et al., 2000; Lojkowska et al., 2011; Quarmley et al., 2017; Tahmasebi et al., 2019)., odlišení MCI od normálního stárnutí (Woodward et al., 2018). Například ve studii od Lojkowska et al. (2011) při kombinaci neuropsychologických testů a testu čichové identifikace bylo dosaženo 100% senzitivity a 84% specifity v predikci konverze. Je pravděpodobné, že narušení čichu a kognice spolu souvisí, neboť starší jedinci s narušením čichu častěji reportují potíže s pamětí (Doty et al., 2015). Ve studii od Woodward et al. (2018) bylo narušení čichové identifikace asociováno se zhoršeným výkonem v rámci mnohých kognitivních domén a rovněž narušení OI predikovalo konverzi z aMCI do demence u AN. Ve studii od Tahmasebi et al. (2019) senzitivita samotného testu OI (konkrétně Sniffin' Sticks) byla pouze 46.2%, což je v podstatě senzitivita náhodného testu, tedy není vhodné testy OI používat jako jediný screeningový nástroj pro AN. Ale vzhledem k vysoké specifičnosti 81.9% je podle autorů využitelný právě v kombinaci s již ustanovenými screeningovými metodami, jako jsou neuropsychologické testy, čímž se dosáhne snížení falešné pozitivivity se zachováním vysoké senzitivity. Nicméně přímo pro učinění diagnózy AN testy OI nejsou velmi specifické, abnormální výsledek můžeme pozorovat například i u schizofrenie, PN, demence s Lewyho tělísky nebo vaskulární demence. To znamená, že při případném použití testu OI ke screeningu u jedinců s poruchou kognice je nutné diferenciálně diagnosticky vyloučit případná neurologická, psychiatrická a další onemocnění (Devanand, 2016).

Co se týče subtypů MCI, konkrétně amnestické a neamnestické varianty, není zcela jasný rozdíl v narušení čichové identifikace. V některých studiích je u aMCI i naMCI patrné narušení čichu podobného charakteru (Lojkowska et al., 2011; Vyhnalek et al., 2015), jinde se narušení čichu u naMCI nepotvrzuje a je popisováno pouze u aMCI (Magerová et al., 2008; Park et al., 2018). Nicméně dle zmíněné studie od Vyhnálka et al. (2015) má čichový deficit u aMCI určité kognitivní koreláty, jmenovitě MMSE, testy verbální a non-verbální paměti a vizuoprostorové úkoly, tedy se zhoršením těchto příslušných kognitivních domén pozoruje zhoršení olfakce. Naopak u naMCI v dané studii žádné kognitivní koreláty nebyly patrné.

2.7 Čichová diskriminace (OD)

Test čichového prahu obsahuje např. sada Sniffin' Sticks (Kobal et al., 1996). Úkol spočívá v rozlišení různých kvalitativně odlišných pachů od sebe (Martinec Nováková et al., 2015), typicky jsou prezentovány tři stimuly za sebou, dva obsahují stejný odorant a jeden odlišný (Hummel et al., 1997). OD nevyžaduje identifikaci tedy pojmenování daných pachů, tedy takový test ve své podstatě testuje hlavně krátkodobou paměť na daný pach a schopnost pachy rozlišit (Doty, 2019).

Role OD je u AN o něco méně jasná než OI, můžeme se setkat s různými výsledky. Ale zajímavě například Sohrabi et al. (2012) popisují OD jakožto lepší prediktor následného zhoršení kognice nežli OI. Je však celá řada studií potvrzujících souvislost narušení kognice u AN a narušení OD, obvykle společně s OI (Doorduijn et al., 2020; Lian et al., 2019; Sohrabi et al., 2009).

2.8 Čichový práh (OT)

Zatímco čichová identifikace či také čichová diskriminace zahrnují mnoho aspektů kognitivního zpracování, tak čichový práh je považován spíše za čistě čichový test, jehož cílem je ustanovit nejnižší možnou koncentraci odorantu, kterou je daný jedinec schopen spolehlivě detekovat (Murphy, 2019). Test čichového prahu zahrnuje opět například sada Sniffin' Sticks (Kobal et al., 1996), která je v Česku využívána nejvíce (Martinec Nováková et al., 2015). Je prokázáno, že čichový práh bývá u AN snížen, nicméně čichový práh není u AN tak dobře zdokumentován jako OI (Doty et al., 2015). Role OT je tak u AN spíše nejasná, studie přichází s různými výsledky, ve studii od Murphy et al. (Murphy et al., 2002) byli v případě diagnostiky AN přesnější OI test ve srovnání s OT, ve studii od Sohrabi et al. (2009) však narušení kognice souviselo pouze s narušením čichové identifikace a diskriminace, nikoliv s narušením čichového prahu, a stejně tomu je ve studii od Doorduijn et al. (2020). Ve studii od Lian et al. (2019) pozorovali u pacientů s AN a narušením čichu zhoršení všech tří domén TDI, ale pouze OI a OD korelovaly s testy kognice, tudíž autoři narušení čichového prahu považovali spíše za funkci věku, nikoliv důsledek AN.

Nejčastěji využívaným odorantem v testech OT je fenethyl alkohol vonící jako růže (Doty, 2015) nebo také n-butanol (Martinec Nováková et al., 2015). Konkrétní postupy se u různých OT testů mohou lišit, ale velmi používaná je tzv. „staircase“ procedura, jako je tomu právě u SS, kdy se opakovaně prezentuje odorant v různých silných koncentracích společně se dvěma neodorizovanými stimuly – úkolem pacienta je určit, který ze tří po sobě prezentovaných

stimulů obsahuje cílový odorant. Začíná se u slabých koncentrací, a pokud ji pacient není schopen spolehlivě detekovat, postupně se přechází ke koncentracím vyšším, po úspěšné identifikaci správného odorantu se opět přechází zpět ke slabší koncentraci, dokud není dosaženo určitého počtu zvrátů mezi úspěšnými a neúspěšnými stimuly, a je tedy možné spolehlivě určit, kde leží čichový práh dané osoby (Doty, 2019; Martinec Nováková et al., 2015).

Testování čichového prahu zpravidla vyžaduje mnoho pokusů s opakovaným vystavováním čichovým podnětům a patřičnými pauzami mezi nimi, tedy je více časově náročný, a proto do studií bývá zařazován spíše sporadicky (Murphy, 2019).

2.9 Hédonická kvalita pachů

Poměrně opomíjeným aspektem narušení čichu u AN je vnímání hédonické kvality pachů neboli nakolik daný pach vnímáme jako příjemný, neutrální či nepříjemný. Jelikož lidem dominují výrazněji jiné smysly, často si neuvědomujeme, nakolik je ztráta čichu omezující a znevýhodňující. Narušení čichu může významně snižovat kvalitu života. Čichový deficit tedy není pouze symptomem AN (a dalších onemocnění), ale také může způsobovat nebo ovlivňovat snížení chuti k jídlu, snížení zájmu o sociální interakci či zhoršení osobní hygieny, a tím způsobem potencionálně přispívat i ke zhoršení nálady. Nemluvě o nebezpečí opomenutí nebezpečných nehod v domácnosti, které nám jsou signalizovány v podobě výrazného pachu, např. kouř nebo únik plynu. A právě řadu těchto zmíněných znaků či důsledků můžeme pozorovat u mnohých geriatrických pacientů (Croy et al., 2014).

Joussain et al. (2016) se v zájmu bližšího prozkoumání této problematiky rozhodli měřit narušení hédonické kvality pachů u pacientů s AN. A jelikož je hédonická kvalita pachu ovlivněna i jeho intenzitou, autoři zmíněné studie se rozhodli zkoumat i možné narušení vnímání intenzity pachů. V tomto výzkumu měli pacienti s AD ve srovnání s kontrolami horší nutriční status a reportovali vyšší pocity úzkosti. Hlavním závěrem výzkumu byl poznatek, že AD hůře vnímá hédonickou kvalitu pouze u příjemných pachů. Hédonickou kvalitu neutrálních nebo nepříjemných pachů hodnotili však stejně jako kontrolní skupina.

3. Kognitivní komponenty čichu a koreláty čichových testů

Jak již bylo zmíněno, čichové testy jsou pro diagnostiku AN nejefektivnější v kombinaci s neuropsychologickým testováním kognice. Je však třeba brát v potaz fakt, že psychofyzické testy čichu neměří pouze senzorycké narušení, ale vyžadují zapojení funkcí vyššího řádu, tedy například v případě identifikace dochází k zapojení sémantických a různých dalších kognitivních funkcí, tedy kompromitování kognice v rámci AN může stát za narušením čichové identifikace u AN (Murphy, 2019).

Jedinec musí pro správnou čichovou identifikaci dokázat pach detekovat, odlišit, správně rozpoznat a vyvolat z paměti jeho název (Morgan et al., 1995). Naopak třeba čichový práh je kognitivně mnohem méně náročný (Serby et al., 1991). Závěry studií v této otázce však nejsou zcela konkluzivní a někteří autoři přikládají narušení čichových schopností spíše senzoryckým deficitům (Tahmasebi et al., 2019), většina však má za to, že kognitivní faktory mají významný vliv na některé čichové schopnosti (Dulay et al., 2008; Economou, 2003; Hedner et al., 2010; Larsson et al., 2004; Yahiaoui-Doktor et al., 2019 a další).

Olofsson & Gottfried (2015) prezentují ve svém článku teorii, že pojmenovávání známých objektů skrze čichovou (v kontrastu s vizuální) stimulaci je výsledkem kombinace tří po sobě následujících stadií dráhy “čichového jazyka”: percepce objektu, lexikálně-sémantická integrace a verbalizace. Selhání při čichové identifikaci je podle nich kumulativním důsledkem zhoršení kvality signálu v rámci různých těchto stadií zpracování stimulu směrem od čichového vstupu a verbálního výstupu.

3.1 Kognitivní koreláty čichových testů

Pochopitelně nejvíce studií kognitivních korelátů čichových testů se týkají výhradně testu čichové identifikace, pro který je tato otázka kognitivních korelátů nejvíce relevantní. Někteří autoři toto zkoumají přímo u pacientů s AN a kognitivními deficity (Vyhnálek et al., 2015), jiní toto zkoumají u jedinců bez diagnózy AN (Yahiaoui-Doktor et al., 2019).

Yahiaoui-Doktor et al. (2019) dochází k závěru, že vyšší skóre v OI korelují s vyššími skóre v kognitivních testech, nejsilněji s verbální fluencí, dále s testy paměti, pozornosti a exekutivních funkcí. Hedner et al. (2010) podobně popisují souvislost mezi testy čichové identifikace a diskriminace a testy exekutivních funkcí a sémantické paměti.

Vyhnálek et al. (2015) reportují u aMCI souvislost mezi výkonem v testech čichové identifikace a výkonem v testech verbální i nonverbální paměti, překvapivě však s větším

vlivem nonverbálních než verbálních testů paměti. U naMCI žádnou souvislost s testy kognice nereportují. Dále Devanand et al. (2010) uvádí signifikantní korelaci testů OI s testem verbální paměti Selective Reminding Test, a to okamžité vybavení i oddálené vybavení, testem pojmenování Boston Naming Test (BNT) a testy kategorické verbální fluence. Kognitivní koreláty čichových testů zkoumali i Djodjevic et al. (2008), přičemž našli signifikantní kognitivní koreláty pro všechny tři testované čichové schopnosti, avšak OT koreloval pouze s testem verbální paměti a kategorické fluence, zatímco testy OD a OI korelovaly překvapivě s naprostou většinou kognitivních testů, nejvýraznější to bylo u testu OI (korelace s testy MMSE, Digit Span, WAIS-III podobnosti, paměťový test učení RAVLT, paměťový test WMS-III vizuální reprodukce, BNT a verbální fluence (fonemická i kategoriální). Roalf et al. (2017) však naopak nepozorovali žádnou souvislost mezi čichovými testy a MSSE, avšak přiklání se k názoru, že schopnost čichové identifikace je závislá na vyšších kognitivních procesech, jako jsou exekutivní funkce, verbální funkce a sémantická paměť, zatímco čichový práh je spíše čistě percepční záležitostí.

Dulay et al. (2008) rovněž v rámci své studie došli k závěru, že narušení vybavování verbálního paměťového materiálu může významně ovlivnit výsledek testu čichové identifikace (konkrétně UPSIT a čichový práh). Autoři zdůrazňují, že nám není stále jasné, nakolik psychofyzické metody využívané k měření čichu spoléhají na kognitivní schopnosti. Tedy že je sporné, zdali výsledky různých studií zaměřených na čichový deficit se skutečně týkají pouze sensorické schopnosti anebo jsou z výrazné části výsledkem zhoršování kognice v důsledku stárnutí nebo různých neurologických onemocnění. V této studii byl zhoršený výkon v UPSIT asociován s celkově sníženým kognitivním fungováním a narušeným porozuměním. Test čichového práhu v dané studii souvisel s pracovní pamětí a rychlostí kognitivního zpracování a rovněž s celkovým sníženým kognitivním fungováním. V závěru tedy shledávají, že testy čichové identifikace a čichového práhu mohou být ovlivněny zejména narušením verbální paměti, pracovní paměti a rychlosti kognitivního zpracování. Dulay et al. (2008) tvrdí, že metody pro měření olfakce závisí na kognitivních schopnostech a ignorování tohoto faktu vede k přeceňování míry narušení čichu samotného.

Vidíme tedy, že nejvíce se studie shodují na souvislosti testu OI a kognitivních testů zaměřených na fatické funkce, proto se dále budeme věnovat zejména sémantickým aspektům OI.

3.2 Sémantické aspekty testů čichové identifikace

Jednou z kognitivních domén často narušených u AN je sémantická paměť či jiné sémantické/fatické funkce. Narušení sémantické paměti je v rámci neuropsychologie často měřeno testy pojmenovávání objektů, např. BNT (Zemanová et al., 2016), vysvětlováním významů slov, spojováním obrázků a jejich příslušných názvů, testy verbální (konkrétně kategorické či fonemické) fluence (Nikolai et al., 2015) a podobně. A právě i testy čichové identifikace mohou být vnímány jako reflexe sémantické paměti, avšak z velmi specifickým a méně obvyklým typem stimulů (Tahmasebi et al., 2019).

Považujeme za důležité poukázat na tento sémantický aspekt testů OI, neboť je třeba si uvědomovat, že těmito testy neměříme izolovaně pouze čich, ale i již zmiňovanou sémantickou paměť a schopnost objekty správně pojmenovat. V rámci některých studií (Tahmasebi et al., 2019) můžeme pozorovat snahu odhalit disociaci mezi narušením sémantických funkcí a čistě narušením čichu. Nicméně nemáme za to, že by zapojení sémantických funkcí v testech čichové identifikace představovalo nedostatek testů OI, naopak se může jednat i o výhodu, protože možná právě toto propojení vícero funkcí v jednom testu jej činí efektivním pro diagnostiku AN. Je možné, že testy OI jsou testy funkční integrity, nikoliv pouze čichu. Pochopení tohoto vztahu nám může napomoci ve zdokonalování využití čichových testů v diagnostice AN.

Nicméně autoři Tahmasebi et al. (2019) ve své studii reportovali, že z jimi využitých testů sémantické paměti rozlišoval mezi diagnostickými skupinami dobře pouze BNT, v kontrastu s tím test OI byl schopen diferencovat mezi pacienty s AN a bez AN lépe, tedy autoři jsou toho názoru, že narušení OI není způsobeno sémantickým deficitem, ale spíše sensorickým. Ale například ve studii od Bondi et al. (2008) bylo narušení sémantické paměti signifikantní již v prodromálních fázích AN, tudíž autoři Tahmasebi et al (2019) sdělují, že absenci signifikantního narušení sémantické paměti v jejich studii může být způsobena různými nedostatky či zvolenými testy. Tudíž jsme stále toho názoru, že OI nelze izolovat na sensorické počítky a je zde značné zapojení sémantických funkcí.

3.2.1 Odoranty vhodné pro diagnostiku AN

Ke zhoršení čichu, tedy i ke zhoršení OI, dochází i v důsledku přirozeného stárnutí, podobně, jako je tomu u kognice. Tedy i u testování čichu, analogicky k neuropsychologickému testování, je nutné odlišovat patologii od normálního stárnutí (Woodward et al., 2018). Právě Woodward s kolegy (2018) se ve snaze o lepší diferenciaci mezi AN-MCI a stárnutím se

pokusili identifikovat konkrétní položky testu čichové identifikace, konkrétně testu UPSIT, které jsou specifické pro AN a které naopak spíše specifické pro přirozené stárnutí. Položkou specifickou pro AN či přirozené stárnutí se myslí to, že daná skupina významně často tuto položku selhává správně identifikovat. Z odorantů dobře diferencujících AN jmenují autoři těchto hlavních deset: meloun, mýdlo, růže, ovocný punč, terpentýn, borovice/jehličí (pine), kyselá okurka, jahoda, hroznové víno a libavka (wintergreen). Odoranty specifické pro obě zkoumané skupiny se prolínaly pouze odorantem meloun, jinak byl seznam deseti položek specifických pro pouhé stárnutí odlišný.

Na zmíněné studii od Woodward et al. (2018) můžeme demonstrovat, že testy čichové identifikace či jiných čichových schopností, povětšinou nejsou vytvářeny s účelem diferencovat AN, spíše se jedná o univerzální testy čichu s možností využití u širšího spektra pacientů a různých diagnóz. Tedy do budoucna v případě rutinního využívání testů OI v diagnostice AN by stálo za snahu vytvořit test OI vytvořený na míru pro danou diagnostickou zakázku, tedy test, který by obsahoval položky specifické pro AN.

3.2.2 Kulturní aspekt deskriptorů v testech čichové identifikace

Můžeme vidět, že některé položky jsou značně kulturně specifické, např. libavka z testu UPSIT (Doty, Shaman, & Dann, 1984), známá v USA jako wintergreen, není v naší republice známá, tedy není zcela možné vytvořit univerzální test čichové identifikace, neboť každá kultura má určité specifické pachy, které se navíc mohou měnit v rámci každé generace či v souvislosti s místem pobytu (např. velkoměsto vs. venkov).

Například v naší studii, blíže popsané níže ve výzkumné sekci, kde využíváme německý test Sniffin Sticks (Kobal et al., 1996), jsme se často setkali se stížnostmi ze strany pacientů, že daný pach dobře neznají, nesetkali se s ním a podobně (např. anýz, terpentýn a další). Je tedy patrné, že test čichové identifikace pro diagnostiku AN by musel mít v každém státě svou vlastní verzi. Avšak něco podobného se děje při přejímání mnohých neuropsychologických testů, které musí být překládány a upravovány pro potřeby dané kultury a stejně tak vytvářeny kulturně specifické normy, např. u paměťových testů se seznamy slov, jako je třeba RAVLT (Bezdicek et al., 2014), tedy nemělo by být problém toto běžně dělat i u čichových testů. O důležitosti adaptace odorantů a jejich deskriptorů pro danou kulturu mluví například Kobayashi et al. (2006), kdy takové přizpůsobení testu OI japonské populaci významně zvýšilo úspěšnost v testu.

3.2.3 Vliv deskriptorů na čichovou identifikaci

Podstatou každého testu čichové identifikace s nápovědou a metodou nucené volby je i přítomnost deskriptorů/distraktorů. Typicky u testu Sniffin' Sticks vždy v nabídce máme kromě názvu cílového odorantu 3 nesprávné distraktory. Avšak ve studiích popisujících vývoj testu SS se nedohledáme informace, jak jsou tyto distraktory vybírány. Maximálně je autory zmiňováno, že distraktory mají být známé a mít podobnou šanci být náhodně zvoleny (Haehner et al., 2009). Podívejme se na seznam deskriptorů 16 položkové verze OI u SS:

Tabulka 1 - Seznam deskriptorů v testu OI SS (Gudziol & Hummel, 2009)

pomeranč	ostružina	jahoda	ananas
kouř	lepidlo	kůže	tráva
med	vanilka	čokoláda	skořice
pažitka	pepermint	jedle	cibule
kokos	banán	vlašský ořech	třešeň
broskev	jablko	citron	grep
lékořice	třešeň	máta	sušenky
hořčice	guma	mentol	terpentýn
cibule	kysané zelí	česnek	mrkev
cigarety	káva	víno	kouř
meloun	broskev	pomeranč	jablko
hřebíček	pepř	skořice	hořčice
hruška	švestka	broskev	ananas
heřmáněk	malina	růže	třešeň
anýz	rum	med	jedle
chleba	ryba	sýr	šunka

správné odpovědi jsou vyznačeny tučně

Vidíme, že v některých případech jsou si 4 deskriptory v nabídce velmi blízké (např. broskev, jablko, citron a grep), jindy jsou si poměrně vzdálené (hořčice, guma, mentol, terpentýn). Jak jsme již zmiňovali, lidé nejsou příliš dobří v identifikaci pachů bez nápovědy, tudíž si myslíme, že povaha distraktorů může mít významný vliv na chybovost v testu. Zejména si musíme uvědomit, že odoranty v testu jsou syntetické a tedy např. jablko nevoní jako jablko, ale spíše jako např. jableková vůně do auta nebo osvěžovač vzduchu. Z naší zkušenosti tak pacienti často zaměňují blízké pachy typu citron-grep, cibule-česnek a podobně, popř. si stěžují, že některé pachy neznají, např. terpentýn či anýz. O nízké

povědomosti terpentýnu mluví i Sorokowska et al. (2015). Jedná se pouze o naši klinickou zkušenost, avšak existuje studie autorů Gudziol & Hummel (2009) zabývající se právě vlivem distraktorů na výkon v testu čichové identifikace. Pro účely dané studie autoři vyvinuli pro OI test SS alternativní seznam deskriptorů s více kontrastními distraktory, cílové odoranty jsou však stále stejné. V tabulce č. 2 můžeme vidět seznam těchto kontrastních distraktorů:

Tabulka 2 - Kontrastní distraktory testu OI (Gudziol & Hummel, 2009)

pomeranč	kouř	česnek	vanilka
kůže	med	rum	jablko
skořice	švestka	růže	jahoda
pepermint	čokoláda	třešeň	šunka
banán	grep	cibule	jedle
citron	pažitka	cigarety	sušenka
lékořice	tráva	víno	chleba
terpentýn	šeřík	arašíd	med
česnek	rozpouštědlo	eukalyptus	banán
káva	mýdlo	broskev	hořčice
jablko	dřevo	cigarety	guma
hřebíček	mrkev	lepidlo	meloun
ananas	kysané zelí	pepř	mentol
růže	sýr	kouř svíčky	terpentýn
anýz	čokoláda	pažitka	benzín
ryba	gumoví medvídci	malina	anýz

správné odpovědi jsou vyznačeny tučně

Ve studii zcela anosmické pacienty změna distraktorů pochopitelně neovlivnila, jejich výkon byl stejný, avšak u hyposmických pacientů došlo k signifikantnímu zlepšení výkonu v případě s kontrastními distraktory (Gudziol & Hummel, 2009). Nedostatkem této studie je však poměrně malý výzkumný vzorek ($n = 30$), avšak autoři poukazují na zajímavý poznatek, že distraktory mohou ovlivnit výkon v OI testech, avšak, jak i oni sami poukazují, nikdo se při vývoji testů zjevně tímto nezaobírá a autoři čichových testů nekomentují výběr konkrétních distraktorů.

Modifikací distraktorů se dále zabírali v korejské studii za účelem přizpůsobení testu OI ze SS korejské populaci (Kim et al., 2014), i v této studii autoři došli k podobným závěrům, a to že při využití více kontrastních distraktorů se zlepší výkon testovaných jedinců. V této studii byli testováni pouze zdraví jedinci, pacienti s hyposmií či anosmií byli vyřazeni.

Není zjevné, zdali by „zjednodušení“ testu mělo pozitivní či spíše negativní vliv při využití u AN pacientů, avšak chtěli jsme poukázat na možný nedostatek, kterým je vhodné se zabírat při vývoji těchto testů. Někteří výzkumníci se tímto problémem začínají zabývat z více lingvistického hlediska, např. Iatropoulos et al. (2018).

Sorokowka a Hummel (2015) poté již uznávají, že povaha verbálních deskriptorů může ovlivňovat výkon v testu OI: nejenom že v případě absence verbální nápovědy je počet správných identifikací velmi nízký, což bylo známo i dříve, ale že právě kontrastní distraktory zlepšují výkon a například zvýšení počtu distraktorů výkon snižuje, jak je demonstrováno ve studii od Negoias et al. (2010). Autoři se ve vlastní studii dále zabývají pouze možným efektem bodu prezentace deskriptorů, a zjišťují, že u normosmických pacientů je významně lepší výkon v testu OI, pokud jsou jim deskriptory prezentovány před prezentací odorantu. U hyposmických pacientů však tento efekt nereportují.

VÝZKUMNÁ ČÁST

Ve této části jsou zpracována data z grantového výzkumu GAČR 17-05292S, 01. 01. 2017 - 31. 12. 2019 - Nové krevní biomarkery pro včasnou diagnostiku, prognózu a průběh Alzheimerovy nemoci probíhajícího na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN. Výzkum probíhá na vícero oddělení VFN, kde jsou u pacientů prováděna vyšetření zobrazovacími metodami, krevní rozbor apod. V rámci tohoto výzkumu jsou pacienti mimo jiné testováni neuropsychologickou baterií UDS-Cz 2.0 a čichovým testem Sniffin' Sticks na oddělení psychologie psychiatrické kliniky.

Na tomto oddělení psychologie já, jakožto student – stážista, již dlouhodobě působím pod vedením školitele PhDr. Pavla Harsy, Ph.D. Veškerá data použitá v této práci byla získána v rámci zmíněného grantu a se svolením mého školitele i vedení grantu tato data využívám pro účely své diplomové práce. Po celou dobu trvání grantu jsem pod odborným vedením prováděla vyšetření kognice a čichu, testy vyhodnocovala a data z těchto vyšetření přepisovala a zpracovávala.

4. Cíle výzkumu

V návaznosti na poznatky studií zmíněných v literárně přehledové části jsme se rozhodli blíže zkoumat možné kognitivní koreláty čichového testu Sniffin' Sticks a prakticky zhodnotit využití čichových testů u geriatrické populace v klinickém prostředí.

Konkrétně nás tedy zajímá, zdali a které subtesty z neuropsychologické baterie UDS budou korelovat se skóry získanými z čichových testů. Jak vyplývá z literární rešerše, nejvíce bychom očekávali souvislost s testy fatických funkcí a testy verbální paměti, popř. s testy exekutivních funkcí, jak naznačuje naše rešerše relevantních studií na toto téma. Dále se v této souvislosti pokusíme najít nejúspornější model predikce výsledku čichového testu na základě kognitivních testů, čímž bychom mohli lépe nastínit vztah mezi narušením kognitivních funkcí a výsledkem v čichovém testu.

Dále nás zajímá, zdali je čichový test schopen spolehlivě rozlišit mezi zdravými kontrolními jedinci a jedinci s MCI. Nicméně kvůli omezené velikosti našeho vzorku se domníváme, že tyto výsledky mohou být interpretovány jen s velkou obezřetností.

V rámci diskuze chceme zhodnotit i naše poznatky z průběhu testování pacientů testem SS a zvážit jeho potenciál pro screening MCI či AN.

Ačkoliv v našem zkoumání nemáme k dispozici široký soubor pacientů, chceme přispět k porozumění možných souvislostí mezi narušením kognice a čichu a popsat našeho zkušenosti s touto problematikou.

5. Design výzkumného projektu

5.1 Typ výzkumu

Náš výzkum je kvantitativní explorací. Využíváme Pearsonův korelační koeficient k identifikaci korelátů mezi kognitivními testy a čichovým testem SS. Dále navzdory malému vzorku jsme se rozhodli alespoň v rámci explorace porovnat diagnostické skupiny MCI a kontrolní skupinu. K tomu účelu jsme si zvolili Welchův t-test a robustní alternativu t-testu (Yuen test), více v sekcích níže. Poté, abychom našli nejúspornější model predikce výsledku čichových testů, použili jsme metodu best-subsets regrese a následně robustní regresi.

Vzhledem k tomu, že se jedná o explorační výzkum, jeho výsledkem budou hypotézy pro další ověření. Z téhož důvodu jsme rovněž nevyužívali korekce na mnohočetná testování, protože v tuto chvíli primárně nechceme navyšovat chybu II. typu a jsme ochotni přijmout vysoké riziko chyby I. typu.

5.2 Výzkumný soubor

Náš výzkumný soubor zahrnoval geriatrické jedince zařazené do studie lékaři z Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN. Jednalo se nejčastěji o jedince s MCI či lehkou demencí pravděpodobné alzheimerovské etiologie, u některých jedinců byly zároveň přítomny i vaskulární změny. Jedince do kontrolní skupiny nám rovněž zasílali tito lékaři, jednalo se o zdravé jedince z geriatrické populace bez známek narušení kognice.

Jak jsme již zmínili výše, vzhledem ke specifickým nárokům na výzkumný vzorek a vyřazovacím kritériím jsme čichovým testem vyšetřili pouze cca každého druhého pacienta, ostatní podstoupili pouze testování kognice. Ve výsledku tedy náš vzorek pacientů vyšetřených jak UDS, tak SS, tvoří pouze 32 jedinců, z toho 12 kontrol, 18 MCI a pouze 2 s AD, jelikož většina jedinců za hranicí demence již nespĺňovala předpoklady pro zvládnutí SS testu.

Při rozřazování pacientů do skupin jsme zohledňovali diagnostická kritéria pro MCI a AD NIA-AA zmíněná v literárně přehledové části naší práce a zároveň jsme spolupracovali a záležitost konzultovali se zkušenými diagnostiky, kteří nám pacienty odkazovali a kteří měli k dispozici výsledky z vyšetření na dalších pracovištích, tedy učinili výslednou diagnózu. Skupinu MCI jsme vzhledem k malému počtu již pro účely našich analýz dále nerozdělovali na další subtypy. Závěry výše zmíněných studií o tom, zdali se narušení čichu

liší u jednotlivých subtypů MCI, sledáváme inkonzistentním, v řadě studií rozdíl pozorován nebyl.

5.3 Metody získávání dat

Data jsme získali jednorázovým průřezovým šetřením v rámci zmíněného výzkumného projektu výzkumu GAČR 17-05292S na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN. Sběr dat v tomto grantu probíhal v rozmezí 01. 01. 2017 - 31. 12. 2019. Pacienti byli do studie zařazováni lékaři naší kliniky, kteří se na grantu podíleli. Pacienti byli o výzkumu informováni svým lékařem před zařazením do studie, kromě vyšetření námi na psychologii se zúčastnili dalších vyšetření na jiných pracovištích VFN (MRI, krevní testy a další). Použité metody byly zakoupeny a poskytnuty Psychiatrickou klinikou 1. LF UK a VFN, stejně tak prostory pro testování.

5.3.1 Průběh testování

Z našeho oddělení jsme pacienty kontaktovali telefonicky a objednali na testování kognice a čichu pro účely výzkumu. V případě, že se jednalo o pacienta s již narušenou soběstačností, byl kontaktován jeho primární pečovatel, zpravidla rodinný příslušník, který přišel s ním. Pacienti byli předem telefonicky informováni o průběhu vyšetření, byli upozorněni, aby si v případě potřeby přinesli brýle na čtení a kvůli testování čichu si na sebe nedávali žádný parfém či jiné silně aromatické kosmetické produkty. Byli upozorněni, že testování může trvat až 90 minut v závislosti na jejich individuálním tempu.

Na začátku testování byli pacienti znovu informováni o podstatě studie a o tom, co je čeká. Rodinný příslušník/pečovatel mohl být u testování přítomen pouze, pokud pacient vyjádřil přání či souhlas, aby tomu tak bylo. Pacientům byla nabídnuta neperlivá voda, neboť 15 minut před testováním čichu nemohou pít jiné nápoje než vodu, dále nesmí konzumovat žádné potraviny ani kouřit – pro tento účel jsme pacienty nejprve testovali na kognici a teprve poté na čich. Doptali jsme se pacienta či pečovatele na potřebné anamnestické údaje a zahájili testování – nejprve tedy kognitivní testy a poté test Sniffin' Sticks, pokud pacient splňoval naše kritéria pro testování čichu, více viz níže. Pacienti byli upozorněni, že v průběhu testování se mohou doptat na případné dotazy, dát si krátkou pauzu mezi testy či zajít si na toaletu.

5.3.2 Využité metody

Pro vyšetření kognice byla stanovena neuropsychologická baterie UDS-Cz 2.0 (Nikolai et al., 2018), která je pro účely testování pacientů s možnou AN standardizována a normalizována pro českou populaci. UDS zahrnuje následující testy:

Tabulka 3 - Seznam testů neuropsychologické baterie UDS-Cz 2.0

Název testu	Testované kog. schopnosti / typ testu
Mini Mental State Examination (MMSE)	Screeningový test kognice a závažnosti demence
Logická paměť A okamžité vybavení (LMAI)	Verbální paměť
Logická paměť B oddálené vybavení (LMAD)	Verbální paměť
Digit Span Forward / Opakování čísel dopředu (DSF)	Pozornost, pracovní paměť
Digit Span Backward / Opakování čísel pozadu (DSB)	Pozornost, pracovní paměť
Kategorická fluence: zvířata (CFA)	Fatické funkce, exekutivní funkce
Kategorická fluence: zelenina (CFV)	Sémantická fluence, exekutivní funkce
Test cesty A (TMT-A)	Rychlost zpracování, pozornost
Test cesty B (TMT-B)	Exekutivní funkce, rychlost zpracování
WAIS-R symboly kódování (WAIS DS)	Pracovní paměť, rychlost zpracování
Bostonský test pojmenování (BNT)	Fatické funkce

Jak vidíme, baterie UDS nepokrývá vizuospeciální funkce, tedy jsme baterii doplnili testem hodin CDT (Vyhnálek et al., 2017), konkrétně verzí s předkresleným kruhem, který testuje vizuokonstrukci a také exekutivní funkce.

MMSE je oblíbený nástroj k orientačnímu screeningu syndromu demence v klinickém prostředí. Je však vhodný spíše pro pacienty se středně těžkým až těžkým kognitivním deficitem, tedy pacienty s pouze mírným deficitem pravděpodobně nezachytí. Test je zaměřen pouze na kognitivní funkce, nikoliv na další doprovodné symptomy demence, např. náladu nebo poruchy myšlení. Má celkem 11 subtestů, které jsou převážně verbální, zahrnuje orientaci v prostoru, orientaci v čase, rozsah pozornosti, verbální paměť, řeč a praxi. Dále umožňuje jen omezené zhodnocení vizuoprostorových funkcí. Zcela ale chybí sekce testu, která by měřila exekutivní funkce. Výraznou nevýhodou MMSE je jeho nespolehlivost v detekci časných stadií demence a MCI. Kvůli převaze verbálních úloh je test citlivý na věk a vzdělání, tedy je třeba rozlišovat normy pro různé demografické skupiny. Výhodou je, že test může být administrován proškoleným odborníkem, nikoliv pouze psychologem. Maximální dosažený skóre v tomto testu je 30 bodů. Za normální se zpravidla považuje skóre 27-30 bodů, 25-26 značí podezření na MCI, 24-18 lehká demence, 17-6 středně těžká demence a od 5 bodů níže těžká demence. Takové rozdělení je ale pouze orientační, skutečně

je třeba výsledek zhodnotit adekvátně vzhledem k věku a vzdělání testovaného jedince. Při vyhodnocování testu je třeba respektovat stanovená standardizovaná pravidla pro jeho skórování, jinak je ohrožena shoda posuzovatelů, a tedy reliabilita testu. Ačkoliv se jedná o jednoduchý test, často se u něj při vyhodnocení dopouští chyb (Štěpánková et al., 2015). Pro české normy uzpůsobené věku a vzdělání odkazujeme opět na studii od Štěpánkové et al. (2015).

Test Logická paměť A pochází z Wechslerovy paměťové škály (WMS-III) a testuje verbální paměť. Nejprve testovanému jedinci řekneme, že mu budeme číst příběh a jeho úkolem bude si jej zapamatovat, poté nám zkusí říct co nejvíce z toho, co si zapamatoval. Bezprostředně poté, co mu příběh přečteme, vyžadujeme, aby nám testovaný jedinec příběh převyprávěl (okamžité vybavení). Po 25-35 minutách testovaného jedince požádáme, aby si ještě jednou zkusil na příběh vzpomenout, tentokrát bez toho, aniž bychom jej my nejprve četli, a povědět nám co nejvíce (oddálené vybavení). Odpovědi zaznamenáme do skórovacího archu podle instrukcí (Preiss & Příkrylová Kučerová, 2006). Používají se české normy z WMS-III (Hlavová & Rosická, 2018).

Opakování čísel dopředu i dozadu je substestem z Wechslerovy inteligenční škály pro dospělé (WAIS-III). Zaměřuje se na pracovní paměť a pozornost. Podstatou je okamžité verbální vybavení řady čísel, které testovanému jedinci čteme. Nejprve testovaný jedinec opakuje čísla v tom pořadí, v jakém je slyšel (opakování čísel dopředu) a poté v obráceném pořadí (opakování čísel dozadu), po dosažení dvou chybných pokusů za sebou substest ukončujeme (Kulišťák et al., 2017). Využíváme normy z WAIS-III.

Testy verbální fluence mohou být hodnoceny podle mnoha aspektů: psychomotorické tempo, verbální produkce, sémantická paměť či dokonce exekutivní funkce. Kromě testu kategorické verbální fluence existuje i fonemická verbální fluence, kde testovaný jedinec vyjmenovává co nejvíce slov začínajících na určité písmeno. V rámci UDS však využíváme pouze první zmíněnou kategorickou verbální fluenci, a to verze zvířata a zelenina. U AN se předpokládá jen malé narušení fonemické fluence a spíše výraznější narušení kategorické fluence. Na výkon má vliv věk i vzdělání, tedy i u tohoto testu je potřeba přizpůsobených norem. Úkolem testovaného jedince je za minutu říct co nejvíce druhů zvířat/zeleniny. U zvířat se očekává vyšší produkce slov nežli u zeleniny. Můžeme i zaznamenávat produkci v dílčích časech, např. za 15 sekund, 30 sekund, 45 sekund a 60 sekund (Nikolai et al., 2015). Test lze hodnotit i více kvalitativně, kromě prostého součtu slov můžeme rovněž hledat

počty tzv. switchů, tedy přechodů mezi různými kategoriemi slov (např. domácí zvířata, zvířata z lesa a podobně), a clusterů, tedy počet slov v rámci dané podkategorie. Schopnosti switchingu vypovídá více o exekutivních schopnostech daného jedince, tzn. jaké si je schopen volit strategie ve snaze vyjmenovat co nejvíce slov (Hummelová & Janoušková, 2014). K dispozici jsou česká normativní data uzpůsobená věku a vzdělání (Nikolai et al., 2015). V naší studii jsme test hodnotili pouze kvantitativně, tedy celkový počet slov řečených za minutu.

Test cesty TMT obsahuje část A a část B. U TMT-A je úkolem testovaného jedince spojit tužkou 25 číslic (vzestupně od 1 do 25) náhodně rozmístěných po listu papíru, a to tak rychle, jak jen dovede. U TMT-B je úkolem testovaného jedince střídavě spojovat čísla a písmena, čísla opět vzestupně a písmena podle pořadí v abecedě (1-A-2-B atd.). Výsledkem každé části je skóre v podobě času splnění testu v sekundách. TMT-A je spíše testem rychlosti zpracování a vizuální pozornosti, zatímco složitější TMT-B měří i exekutivní funkce, zejm. kognitivní flexibilitu a změnu mentálního nastavení (set-shifting). K dispozici jsou normativní data (Bezdicek et al., 2012).

Symbole kódování jsou součástí WAIS-R, normativní data tedy můžeme hledat v příslušném manuálu. Úkolem testovaného jedince je co nejrychleji doplňovat symboly k číslům v tabulce podle předlohy. Test měří hlavní pracovní paměť a rychlost zpracování (Kulišťák a kol., 2017).

Použitý test BNT se zaměřuje na fatické funkce, konkrétně pojmenování. Využita byla zkrácená 30 položková verze. Tento test obsahuje 30 černobílých kreseb uspořádaných od nejsnazších po nejobtížnější podle toho, jak jsou v daném jazyce frekventované. Jedná se o metodu konfrontačního pojmenování, kdy je testovanému jedinci postupně předkládán každý obrázek, který má bezprostředně pojmenovat jeho jednoslovným, příp. víceslovným názvem. Pokud testovaný jedinec chybuje či není schopen objekt identifikovat, může dostat několik stupňů nápovědy. Nejprve podáváme sémantickou nápovědu, zpravidla sdělíme nějakou informaci o tomto objektu, například jeho účel. Pokud testovaný jedinec opět selhává, podáme fonemickou nápovědu, obvykle počáteční písmeno či slabika daného názvu (Zemanová et al., 2016).

Test hodin CDT, který jsme k baterii UDS přidali, je poměrně komplexní úlohou. Ačkoliv je primárně prezentován jako test vizuokonstrukce, zahrnuje i pochopení, percepci, pozornost, hrubou motoriku, paměť, pochopení konceptu času a další (Mittal et al., 2010).

Nevýhodou testu hodin je absence jednotného přístupu k administraci a skórování. V rámci administrace může být pacient požádán, aby na prázdný list nakreslil hodiny včetně kruhu, nebo již může být kruh na listu předtištěný – tuto variantu jsme využili i my. Úkolem testovaného jedince je nakreslit do kruhu ciferník hodin a ručičkami vyznačit konkrétní čas. Zadání konkrétního času se také mohou velmi lišit. Existují i další méně známé podoby testu (Hazan et al., 2018). Navzdory své oblíbenosti nemá test hodin standartní a jednotný způsob vyhodnocení, skórovacích systémů je mnoho, a to jak kvalitativních, tak kvantitativních. Různé kvantitativní přístupy k vyhodnocení CDT se liší zejména jejich mírou podrobnosti - čím více detailní pravidla systém obsahuje, tím více se zlepšuje možnost vysoké shody posuzovatelů (Hazan et al., 2018). Proto jsme se zvolili v ČR poměrně oblíbený Cohenův skórovací systém (Cohen et al., 2000). K dispozici jsou česká normativní data (Mazancová, 2014).

Dále byli pacienti testováni čichovým testem Sniffin' Sticks, k němuž jsou dostupné normativní hodnoty pro českou populaci (Vodička et al., 2011) a jak jsme zdůraznili v literárně přehledové části, s volbou právě tohoto testu se váže řada výhod. Subtesty SS byly administrovány v následujícím pořadí: TT (Threshold Test, test čichového prahu), DT (Discrimination Test, test čichové diskriminace) a IT (Identification Test, test čichové identifikace).

Nicméně jak jsme zdůrazňovali již v literárně přehledové části, test Sniffin' Sticks je poměrně kognitivně náročný. Navíc při využití všech tří subtestů je obvykle zdlouhavý. Z naší zkušenosti pacienti již ve fázi demence s výraznějším narušením kognice zpravidla nejsou s to absolvovat testování kompletní sadou SS, mají problém s pochopením instrukcí a testu samotného, validita testu se tak v takovém případě vytrácí. Proto jsme si v naší studii stanovili orientační cut-off, pacientům se skórem v MMSE 5. percentil a níže, podle českých norem uzpůsobených věku a vzdělání (Štěpánková et al., 2015), jsme již čichový test neadministrovali. Také jsme čich netestovali pacientům s diagnostikovanou poruchou čichu jiné etiologie než AN, netestovali jsme dále anosmické pacienty, kterým nešel stanovit čichový práh ani při administraci pera nejvyšší koncentrace, ani pacienty s aktuálně probíhajícím virovým či jiným onemocněním postihujícím sliznici nosní dutiny. To pochopitelně značně omezilo námi vyšetřený vzorek, z 63 pacientů vyšetřených baterií UDS jsme vyšetřili SS pouze 32, avšak za zachování kvality měření.

5.4 Metody zpracování a analýzy dat

Neuropsychologické testy z baterie UDS i čichový test SS byly vyhodnoceny podle standardního postupu/manuálu. Test hodin CDT byl hodnocen skórovacím systémem dle Cohena (Mazancova et al., 2017). Výsledky byly zaneseny do Excelové tabulky. Data byla porovnána s normami pro účely rozčlenění pacientů do diagnostických skupin MCI nebo AD či pro ověření normálního stavu kognice kontrolní skupiny.

Ačkoliv máme k dispozici i data z testování kognice od 63 pacientů, v této studii analyzujeme pouze data 32 pacientů, kteří absolvovali zároveň i vyšetření čichu, neboť naším tématem není narušení kognice jako takové.

Pro statistickou analýzu dat jsme využili statických programů Jamovi a RStudio. Jednodušší analýzy jsou zpracovány v Jamovi, tedy deskriptivní statistika, korelační matice (Pearsonův korelační koeficient) pro identifikaci kognitivních korelátů testu SS a Welchův t-test pro srovnání skupiny MCI a kontrolní skupiny co se týče skóre TDI, TT a DT.

V RStudiosu jsme prováděli sofistikovanější analýzy nedostupné v Jamovi, konkrétně robustní t-test pro porovnání IT skóre u skupin MCI a kontrolní skupiny, best-subsets regrese pro identifikaci nejuspěšnějšího modelu vysvětlující co nejvyšší míru variance TDI skóre a poté robustní regresi pro tento model. Více viz sekce výsledky.

5.5 Etika výzkumu

AN je potenciaálně stigmatizující diagnózou, která by měla být pacientovi citlivě sdělována odborníkem, doplněna náležitou edukací a s možností následné péče o pacienta či odkázání jej na vhodná pracoviště. Jelikož jsme však výzkum uskutečňovali pod záštitou grantového výzkumu na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN, většina z účastníků naší studie již byla v péči lékaře nebo již byli diagnostikována. Pokud došlo k podezření na poruchu kognice u zdravých kontrol, výsledky testování s nimi konzultoval lékař-odborník, který je do studie zařadil.

Všichni jedinci se účastnili studie na základě dobrovolnosti ve svém volném čase a mohli svůj souhlas případně stáhnout, několik jedinců tímto způsobem svou účast ve studii ukončilo, pokud již nechtěli absolvovat další vyšetření. V rámci naší psychologické sekce výzkumu jsme se snažili pacientům nabídnout pro ně co nejpříjemnější termín testování.

Při testování jsme s pacienty zacházeli s ohleduplností, úctou a se snahou respektovat jejich přání a reagovat na jejich potřeby. Pokud byli pacienti při testování nervózní či úzkostní z pocitu selhávání v některých testech, snažili jsme se s nimi jejich obavy probrat a jejich stav normalizovat, tedy ujistit je, že je zcela v pořádku, pokud jim některý test nejde, a že je to poměrně časté. Pacienti si mohli dát pauzu a případně od testování upustit. Pokud si pacienti přáli při testování jako podporu přítomnost blízké osoby, bylo jim to umožněno, avšak pokud toto přání bylo spíše iniciováno ze strany osoby blízké a pacient to nevyžadoval ani nepotřeboval, upozornili jsme tuto osobu, že může být psychicky náročné být svědkem případného selhávání jim blízké osoby v testech, které se zdravému jedinci mohou jevit jako velmi snadné, tedy nabízeli jsme jim možnost vrátit se až na konci testovacího sezení.

Povaha výzkumu nevyžadovala pacientům jakékoliv informace či výzkumný záměr zatajovat, s relevantními informacemi byli obeznámeni na počátku zařazení do studie či před zahájením testování. Pokud měli jakékoliv dotazy, často například ohledně čichových testů, byly jim zodpovězeny. Prostor pro dotazy a diskuzi jim byl případně poskytnut rovněž na konci testování, někteří pacienti toto uvítali.

Kompenzací za účast ve studii mohlo pro účastníky být absolvování řady odborných vyšetření hrazených v rámci grantu, kdy výsledky těchto vyšetření jim poté byly poskytnuty jejich lékařem.

Se sesbíranými daty bylo zacházeno citlivě. Osobní údaje pacientů či jejich výsledky vyšetření nebyly poskytovány třetím stranám ani zveřejňovány, o identitě a údajích účastníků věděli pouze osoby přímo se podílející na průběhu výzkumu.

6. Výsledky

6.1 Deskriptivní statistika

Celkový počet pacientů, kteří absolvovali kompletní vyšetření čichu, bylo 32. Z důvodů zmíněných již výše je skupina AD zastoupena pouze dvěma jedinci, a tedy je zařazujeme pouze do statistických analýz, kde jsme skupiny neporovnávali a nepoužívali v predikci, jinak pracujeme pouze se skupinami MCI a AD a zmiňujeme je pouze v tabulkách s četnostmi.

Tabulka 4 - Četnosti pohlaví

Pohlaví	dg. skupina		
	Kontroly	MCI	AN
Žena	7	10	2
Muž	5	8	0

Jak vyplývá z tabulky č. 4 výše, ve výzkumném vzorku jsme měli převahu žen ($n = 19$) oproti mužům ($n = 13$), což však nepovažujeme za nedostatek vzhledem k vyšší prevalenci AN u žen.

Tabulka 5 - Četnosti vzdělání

Vzdělání	dg. skupina		
	Kontroly	MCI	AN
Základní	0	0	1
Středoškolské bez maturity	2	2	0
Středoškolské s maturitou	2	5	0
Vysokoškolské	8	11	1

Z hlediska vzdělání nám ve vzorku převažovali spíše jedinci s vyšším vzděláním, jak vidíme výše v tabulce č. 5.

Tabulka 6 - *Deskriptivní statistika pro věk, vzdělání a vybrané testy*

	dg. skupina	Věk	MMSE	TT	DT	IT	TDI
Průměr	Kontroly	67.3	28.4	7.21	11.0	11.0	29.2
	MCI	72.9	27.0	5.64	9.44	10.1	25.1
SD	Kontroly	5.74	1.08	2.73	2.56	3.25	5.82
	MCI	7.72	1.91	3.34	3.11	2.78	6.43

V tabulce č. 6 reportujeme základní popisně statistické údaje pro náš vzorek, kontrolní skupina je o něco mladší než MCI skupina. Ve screeningovém testu kognice MMSE si kontrolní skupina vedla v průměru o něco lépe, což je očekávatelné, stejně tak v čichových testech.

6.2 Kognitivní koreláty čichového testu

Tabulka 7 - Korelační matice kognitivních testů a SS – Pearsonovo r

	IT	DT	TT	TDI
MMSE	0.396 *	0.112	0.058	0.262
LMAI	0.512 **	0.428 *	0.401 *	0.624 ***
LMAD	0.446 *	0.478 **	0.364 *	0.598 ***
DSF	0.104	0.173	0.201	0.223
DSB	0.012	0.116	0.044	0.079
CFA	0.461 **	0.024	0.140	0.292
CFV	0.475 **	0.203	0.113	0.366 *
TMT A	-0.596 ***	-0.351 *	-0.165	-0.514 **
TMT B	-0.349	-0.363 *	-0.149	-0.397 *
WAIS DS	0.410 *	0.409 *	0.036	0.392 *
BNT	0.448 *	0.013	0.202	0.311
CDT	0.507 **	0.279	0.208	0.461 **

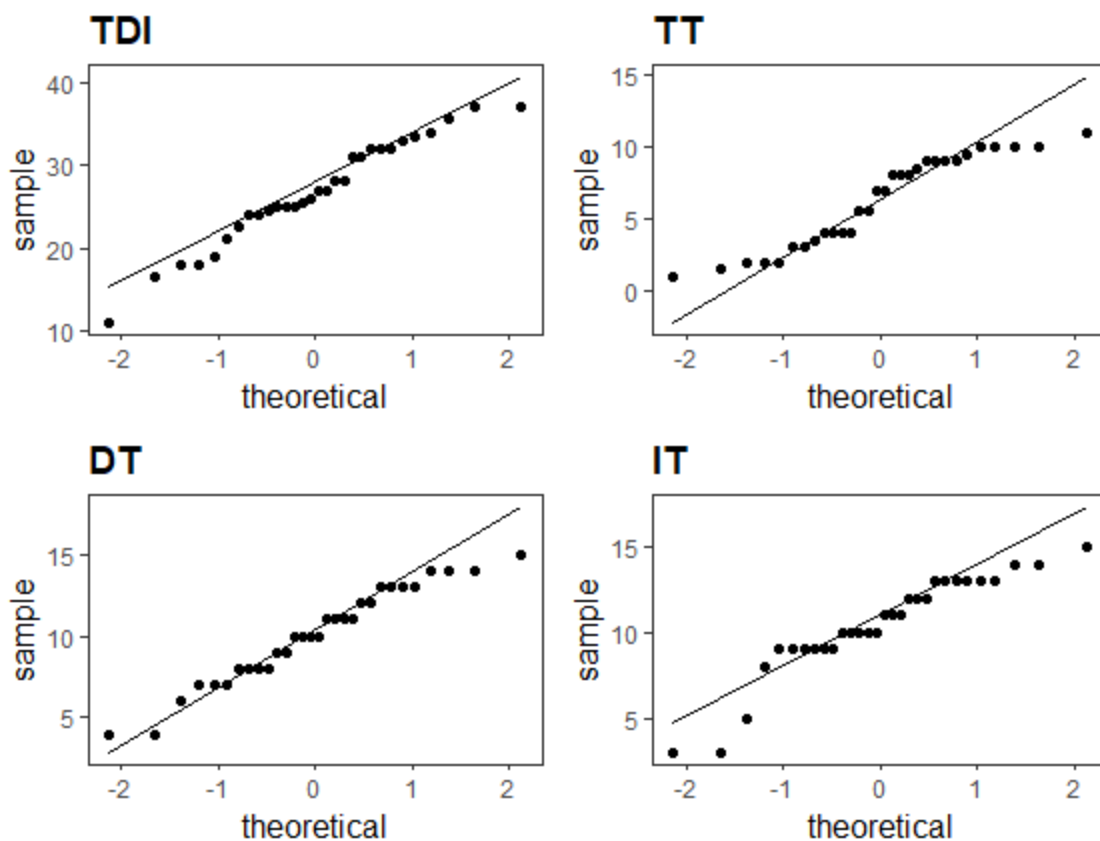
* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$ (jedná se o nekorigované p hodnoty)

V tabulce č. 7 uvádíme korelační koeficienty mezi kognitivními testy a čichovými testy. Vidíme, že skóry SS korelují s řadou kognitivních testů. Podle našich očekávání pozorujeme nejsilnější vztahy s testy zaměřujícími se na verbální paměť, fatické funkce a exekutivní funkce. Za zmínku stojí korelace Logické paměti s celkovým skórem TDI, a to jak okamžité vybavení LMAI ($r = .624$, $p < .001$) i oddálené vybavení LMAD ($r = .598$, $p < .001$), dále LMAI i LMAD korelují se všemi subtesty IT, DT a TT, viz tabulka. S testem IT korelují výrazněji oba testy kategorické verbální fluence CFA ($r = .461$, $p < .01$) i CFV ($r = .475$, $p < .01$). Zajímavá je korelace testu cesty A, tedy TMT A, s IT ($r = -.596$, $p < .001$) a TDI ($r = -.514$, $p < .01$). Překvapivě mezi BNT a IT pozorujeme korelaci sice signifikantní, avšak ani zdaleka ne nejvýznamnější ($r = .448$, $p = 0.01$). Za pozornost stojí i výraznější korelace mezi testem hodin CDT a IT ($r = .507$, $p < .01$) a rovněž TDI ($r = .461$, $p < .01$). Pro další korelace viz tabulka č. 7.

6.3 Porovnání SS testu u skupin MCI a kontroly – t-testy

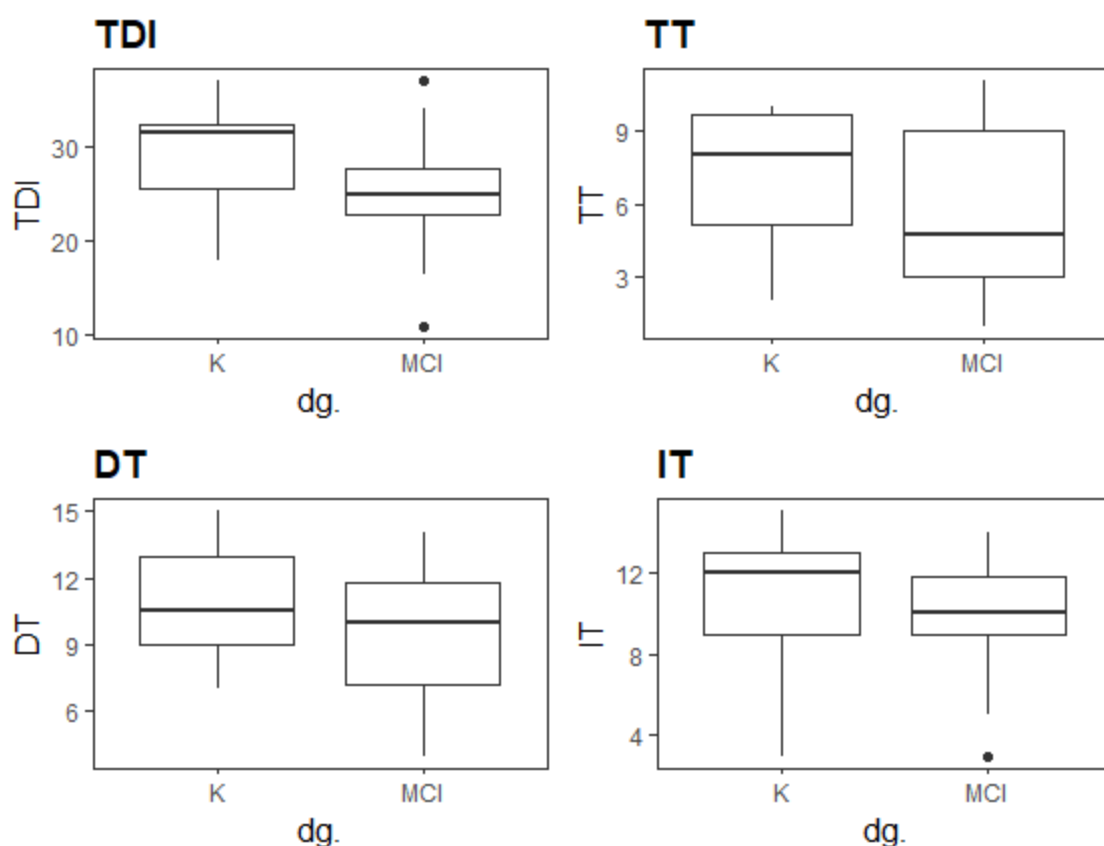
Pro přehledné zobrazení rozložení skóre z čichového testu SS společně u skupin MCI a kontrol jsme se rozhodli využít kvantilového grafu.

Graf 1- Kvantilový graf



Z kvantilového grafu č. 1 výše můžeme pozorovat, že naše data se blíží normálnímu rozdělení, avšak u IT pozorujeme výraznější zešikmení (hodnota zešikmení $\gamma_1 = -0.92$).

Graf 2 - Boxplot - SS u MCI a kontrol



V grafu č. 2 s boxploty vidíme rozdíly mezi skupinami kontroly (K) a MCI ve skórech z čichového testu SS: TDI, TT, DT a IT. Skupina MCI si ve všech subtestech vedla o něco hůře než kontroly, avšak zdali je tento rozdíl signifikantní ověřujeme t-testy.

Protože se u IT data výrazněji odchyľují od normality (viz hodnota šikmosti, kvantilový graf č. 1), jsme zvolili robustní obdobu dvouvýběrového t-testu (Yuen test) založenou na osekaných průměrech (ponecháno výchozí nastavení na 20%), konkrétně jeho verzi dostupnou z knihovny WRS2 pod funkcí yuenbt(), která je doplněna metodou bootstrappování ($nboot = 2\ 000$). U ostatních skóřů TDI, TT a DT jsme zvolili Welchův t-test, který oproti klasickému dvouvýběrovému t-testu nevyžaduje splnění předpokladu shody rozptylů skupin. Výsledky t-testů viz níže tabulka č. 8.

Tabulka 8 - *T-testy*

		t	df	p	Průměrný rozdíl	SE rozdíl	95% CI		Cohen d
							Nižší	Vyšší	
TDI	Welch	1.799	25.3	0.084	4.069	2.26	-0.587	8.73	0.657
TT	Welch	1.408	26.7	0.171	1.569	1.11	-0.718	3.86	0.504
DT	Welch	1.495	26.6	0.147	1.556	1.04	-0.581	3.69	0.535
IT	Yuen	0.879	NA	0.353	0.958	–	-1.366	3.28	0.257*

* V tomto případě se jedná o robustní verzi Cohena d dostupnou pod funkcí yuen.effect.ci z knihovny WRS2.

Tabulka 9 - *Deskriptivní statistika k příslušným t-testům*

		Skupina	N	Průměr	Medián	SD	SE
TDI	K		12	29.21	31.50	5.82	1.679
	MCI		18	25.14	25.00	6.43	1.516
TT	K		12	7.21	8.00	2.73	0.789
	MCI		18	5.64	4.75	3.34	0.787
DT	K		12	11.00	10.50	2.56	0.739
	MCI		18	9.44	10.00	3.11	0.733
IT	K		12	11.00	12.00	3.25	0.937
	MCI		18	10.06	10.00	2.78	0.654

Welchův t-test pro TDI indikuje, že rozdíl ve skóru TDI mezi skupinami MCI ($M = 25.1$, $SD = 6.43$) a kontrolní skupinou ($M = 29.2$, $SD = 5.82$) není signifikantní, $t(25.4) = 1.80$, $p = 0.084$, $d = 0.66$ (95% CI: -0.13-1.44).

Welchův t-test pro TT indikuje, že rozdíl ve skóru TT mezi skupinami MCI ($M = 5.64$, $SD = 3.34$) a kontrolní skupinou ($M = 7.21$, $SD = 2.73$) není signifikantní, $t(26.7) = 1.41$, $p = 0.17$, $d = 0.51$ (95% CI: -0.27-1,28).

Welchův t-test pro DT indikuje, že rozdíl ve skóru DT mezi skupinami MCI ($M = 9.44$, $SD = 3.11$) a kontrolní skupinou ($M = 11.0$, $SD = 2.56$) není signifikantní, $t(26.6) = 1.50$, $p = 0.15$, $d = 0.54$ (95% CI: -0.24-1.31).

Robustní obdoba t-testu (Yuen) pro IT indikuje, že rozdíl ve skóru IT mezi skupinami MCI ($M = 10.1$, $SD = 2.78$) a kontrolní skupinou ($M = 11.0$, $SD = 3.25$) není signifikantní, $t_R = 0.88$, $p = 0.35$, $d_R = 0.26$, $n_{boot} = 2000$.

U skóru TDI, TT a DT navzdory nesignifikantnímu výsledku t-testů pozorujeme střední velikosti účinku, ale jejich konfidenční intervaly jsou poměrně široké. Jelikož je narušení čichu u MCI skupin dobře zdokumentovaným jevem, považujeme nesignifikantní výsledky t-testu za pravděpodobný důsledek malého vzorku.

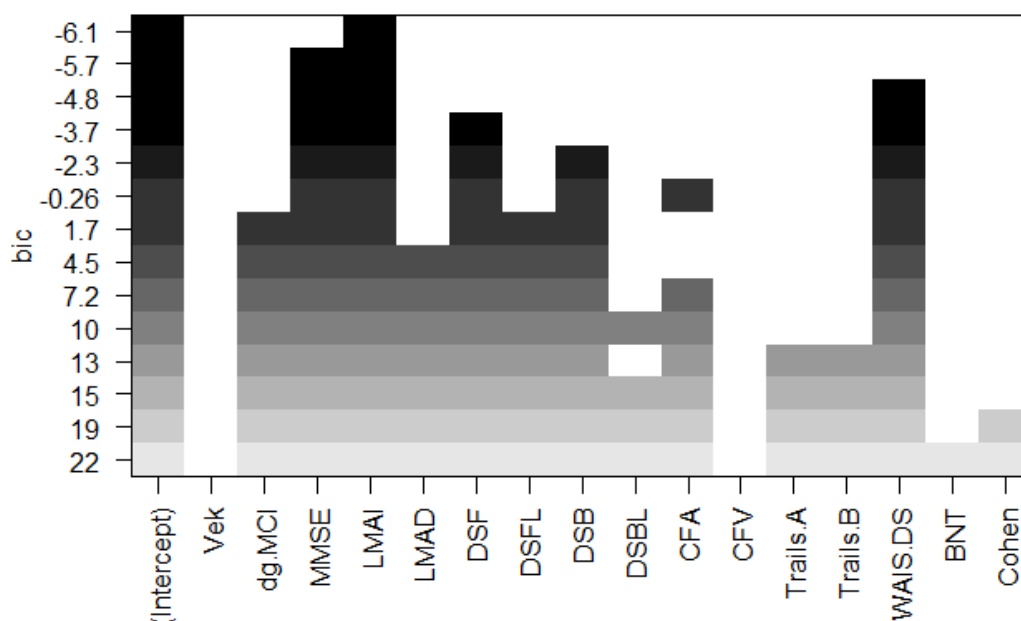
6.4 Regresní analýza

Abychom zjistili, které kognitivní koreláty budou nejlépe predikovat výsledky čichových testů, rozhodli jsme se provést regresní analýzu. Snažíme se zde zjistit, zdali některé testy kognice nebo jejich kombinace fungují jako dobrý model predikce výsledku testu SS. Nezávisle proměnnou je zde výsledek konkrétního testu kognice a závisle proměnnou skór TDI, na základě znalosti nezávisle proměnné se snažíme vysvětlit závisle proměnnou.

Námi provedená regrese nám umožňuje zjistit, zdali existují např. určité kombinace kognitivních schopností, které by se mohly v testu SS výrazněji promítnout. Ve studii od Dulay et al. (2008) autoři jasně postulují, že čichové testy mohou přeceňovat skutečné narušení čichu, pokud nebereme v potaz narušení kognice. Abychom prozkoumali i možnou souvislost s věkem pacientů, rozhodli jsme se mezi potenciální prediktory zahrnout i věk.

Zvolili jsme metodu best-subsets regrese za využití Bayesova informačního kritéria (BIC) pro výběr nejúspornějšího modelu. Do této metody jsme mezi potenciální prediktory zařadili věk respondentů i jejich diagnózu ve formě dummy proměnné.

Graf 3 - Best subsets metoda

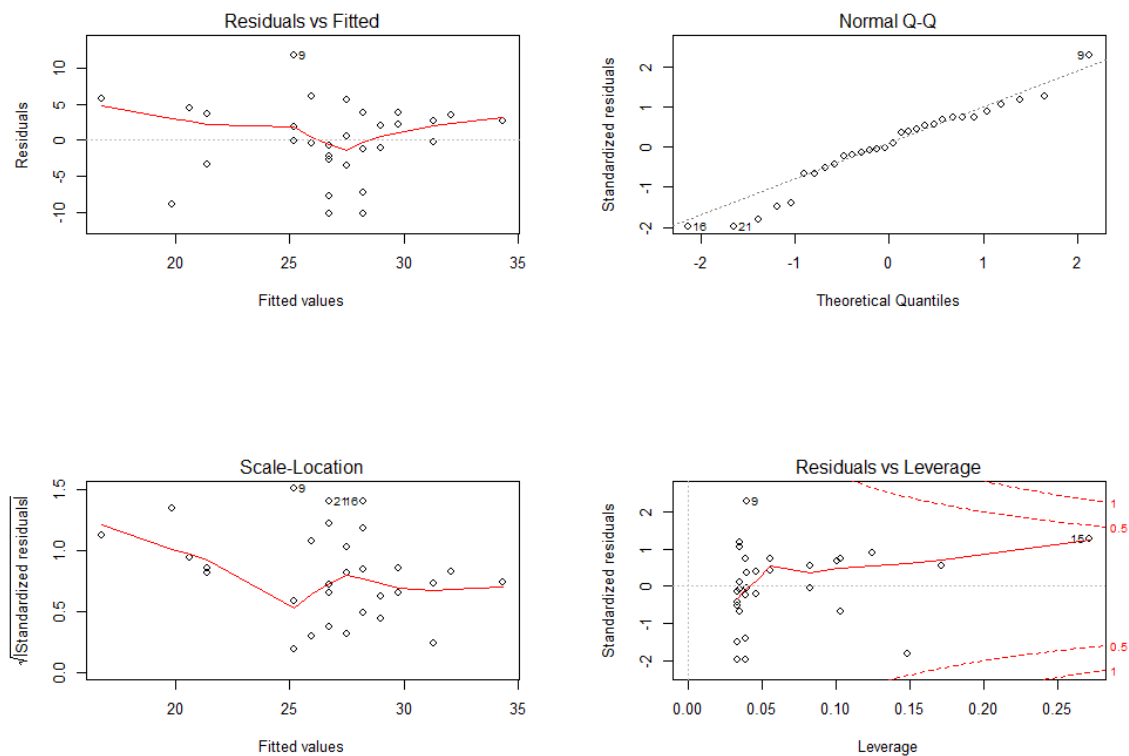


Tabulka 10 - Nejlepší model z best-subsets

	R₂	b	SE	t	p-hodnota	reziduální SE
Model	0.33				<.001	5.27
Konstanta		16.0	2.93	5.46	<.001	
LMAI		0.76	0.20	3.88	<.001	

Když se podíváme na graf č. 3 a tabulku č. 10, uvidíme, že nejlépe z best-subsets regrese vychází model, který obsahuje jako prediktor pouze LMAI ($BIC = -6.11$). Tento model vysvětluje 33% variance ($p < .001$). Změní-li se skóre v LMAI o 1, změní se výsledek čichového testu o 0.76.

Graf 4 - Diagnostické grafy k regresní analýze



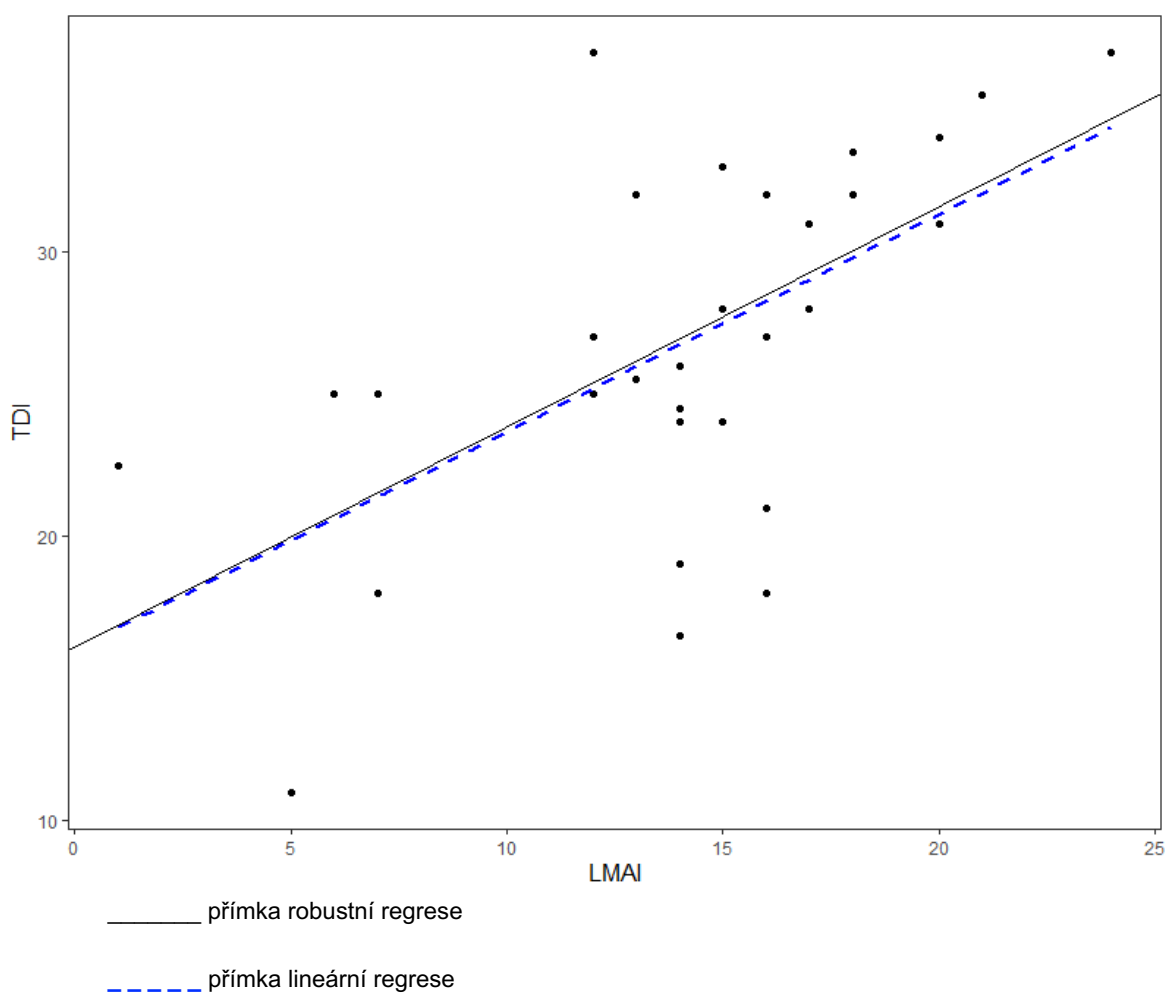
Z diagnostických grafů (graf č. 4) vidíme, že model splňuje předpoklad normality reziduí a neobsahuje odlehlé hodnoty, dále pak s výhradami splňuje předpoklad linearity. Větším problémem je heteroskedasticita, pro kterou je lepší naše odhady zpřesnit s použitím robustní regrese využívající střední chyby upravené na heteroskedasticitu a autokorelaci (heteroscedasticity and autocorrelation corrected standard errors, HAC), konkrétně funkce `lmrob()` z `robustbase` knihovny v programovacím jazyku R. Tato funkce zároveň využívá i dalších výhod robustních metod pro případ nesplnění jiných předpokladů testování.

Tabulka 11 - Robustní regrese

	R₂	b	SE	t	p-hodnota	reziduální SE
Model	0.35					4.64
Konstanta		16.1	3.62	4.45	<.001	
LMAI		0.77	0.22	3.54	<.01	

Z tabulky č. 11 vidíme, že koeficient beta se příliš nemění, mírně nám pro něj narostla střední chyba odhadu a vysvětleno je 35% variance.

Graf 5 - Robustní regrese



Pro srovnání zde vkládáme graf č. 5, kde vidíme, že v našem případě se přímka získaná z robustní regrese téměř neliší od přímky z klasické lineární regrese.

7. Diskuze

V našem výzkumu jsme se zabývali kognitivními korelátami testů čichové identifikace v rámci neuropsychologické diagnostiky Alzheimerovy nemoci. Na základě výsledků naší explorační analýzy hypotetizujeme, že čichové testy skutečně mohou mít kognitivní koreláty. V souladu s jinými odbornými studii na toto téma jsme pozorovali největší souvislost s testy verbální paměti, fatických či exekutivních funkcí. Jelikož se ale jedná o korelační studii, nelze vyvozovat soudy o kauzalitě. Můžeme se domnívat, že senzorycké schopnosti měřené čichovými testy jsou z významné části rovněž schopnostmi kognitivními. Také je možné, že za výsledky v kognitivních i čichových testech stojí jiný společný faktor, možností lze zvažovat vícero.

Z naší studie vychází jako nejlepší prediktor výsledku v čichovém testu test verbální paměti Logická Paměť A (okamžité vybavení). Proč byl nejlepším prediktorem právě tento test zůstává otázkou a podnětem pro případné další zkoumání. Je možné, že tomu tak bylo pouze v našem případě a další výzkum na větším vzorku by toto nepotvrdil. Anebo je možné, že právě tyto dvě schopnosti spolu silněji souvisí. Jelikož jsme v literárně přehledové části reportovali výsledky několika studií, ve kterých byla rovněž pozorována souvislost mezi testem verbální paměti a čichovým testem (Devanand et al., 2010; Djordjevic et al., 2008; Vyhnalek et al., 2015), přikláníme se spíše k hypotéze, že určitá souvislost mezi těmito testy je.

Za zajímavé považujeme, že ostatní kognitivní testy, které s čichovými testy korelovaly, nezlepšovaly hodnotu predikce modelů v rámci regresní analýzy – nad příčinou opět pouze polemizujeme. Z hlediska úrovně vědecké evidence jsou důkazy o kognitivních korelátech čichových testů pouze záležitostí jednotlivých studií, do budoucna by bylo žádoucí dospět až do fáze metaanalýz. Teprve poté si můžeme být danými korelátami jistější. Rozhodně však tuto otázku považujeme za hodnou dalšího zkoumání.

Ačkoliv si v našem vzorku skupina MCI vedla v čichovém testu hůře než kontrolní skupina, tento efekt nebyl statisticky signifikantní, měl však až středně silné velikosti účinku. Jelikož je poměrně dobře prokázáným jevem, že narušení čichu je u MCI prominentní (Roalf et al., 2017), zvažujeme, proč náš výsledek signifikantní nebyl. Je pravděpodobné, že je to pouze vlivem malého vzorku v našem výzkumu. Rovněž to ale může nastiňovat otázku, zdali je v praxi tento efekt věcně významný a nakolik jsou tyto testy při užití v klinické praxi spolehlivé. V rámci dalších studií bylo zmiňováno (Lojkowska et al., 2011; Tahmasebi et al.,

2019), že tyto testy by se měly používat v kombinaci právě s testy kognice, což pak jednoznačně zlepšuje jejich senzitivitu a specificitu například v predikci konverze z MCI do AN.

Námi realizovaný výzkum má řadu úskalí a nedostatků. Naše zkoumání čichového deficitu u AN bylo umožněno pouze jako součást rozsáhlého grantového výzkumu AN různého zaměření. Toto by bylo vhodné realizovat v rámci studie speciálně zaměřené právě na problematiku čichu u AN a uzpůsobit výběr pacientů tomuto konkrétnímu účelu. Avšak takovou studii lze realizovat pouze pod záštitou odborných klinik a organizací, nikoliv individuálně v rámci studentského výzkumu.

Množství nedostatků souvisí zejména s velmi specifickými požadavky na výzkumný vzorek. Z pacientů, kteří byli do studie zařazeni, jsme čichovým testem mohli testovat jenom polovinu z nich, v zájmu zachování kvality měření. Bylo by žádoucí, aby zkoumání podobného charakteru bylo realizováno i na mnohem větším vzorku, zejm. pacientů s MCI. Taktéž by bylo žádoucí v rámci většího vzorku získat pacienty jak s aMCI, tak naMCI, a u těchto skupin čichový deficit řádně porovnat, jako například ve studii od Vyhnálek et al. (2015). V literárně přehledové části již bylo zmíněno, že v některých studiích je čich narušen podobným způsobem u aMCI i naMCI (Lojkowska et al., 2011), v jiných však byl rozdíl mezi skupinami markantní (Park et al., 2018).

Za nedostatek rovněž považujeme to, že jsme z praktických důvodů nerozlišovali pacienty na základě jejich aktuálního nebo současného kouření cigaret. V literárně přehledové části jsme zmínili, že čich může být narušen i v důsledku kouření cigaret. Pokud bychom měli větší výzkumný vzorek, bylo by vhodné eliminovat možný vliv kouření cigaret na snížený výkon v čichových testech.

Vzhledem k našim omezením jsme prováděli pouze explorační výzkum. Z téhož důvodu jsme rovněž nevyužívali korekce na mnohočetná testování, je zde tedy vysoké riziko chyby I. typu, které jsme byli ochotni přijmout.

Nevýhodou bylo u nás i testování kognice i čichu v rámci jediného sezení, tedy pacienti mohli být ke konci testování již unavení a méně motivovaní. Za ideální bychom považovali testování rozčlenit do dvou fází, avšak časově blízkých. Řada účastníků studie by však nemusela být ochotna se dostavit kvůli testování vícekrát či by nebyli schopni se podruhé

dostavit v blízkém časovém horizontu. Např. Djordjevic et al. (2008) volili právě takovou strategii, kdy si testování rozdělili.

Uvědomujeme si také omezený rozsah námi využitých testových baterií. Od doby jejího zavedení v zahraničí se v neuropsychologii začala využívat řada dalších testů nebo celých baterií. Ze současného pohledu bychom považovali za vhodné do našeho testování zařadit více testů, například další testy verbální paměti a testy fonemické fluence, neboť právě fatické funkce nás v tomto výzkumu velmi zajímaly.

Ačkoliv má testování čichového deficitu u AN značný potenciál, je zde stále několik problematických aspektů, které jsme pozorovali v rámci naší studie. Třeba testování kompletní sadou SS v některých případech až 45 minut. Někteří pacienti si stěžovali na „přestimulování“ a bylo pro ně čím dál těžší různé pachy detekovat, rozlišovat a správně identifikovat. Pokud bychom ale testování rozfázovali do vícero sezení, očekávali bychom pokles zájmu o dobrovolnou účast ve studii.

Za problematický považujeme dále fakt, že test Sniffin' Sticks byl vyvinut v devadesátých letech, a kromě vývoje rozšířených testovacích sad postrádáme od této doby výraznější posun. U řady komerčně dostupných testů čichové identifikace (SS, UPSIT) se od doby vývoje využívají stále stejné podoby testu a stejné odoranty či pouze obměněné (zkrácené/rozšířené) verze testů. Domníváme se, že povědomost různých pachů v populaci se dynamicky v čase vyvíjí. Někteří naši pacienti měli subjektivní stížnosti – některé pachy z běžného života údajně neznali. S tím pak souvisí problém kulturní adaptace těchto testů, například SS využívaný v ČR je ve skutečnosti německou verzí, tedy řada pachů může být méně známá i z tohoto důvodu.

Dále zdůrazňujeme, že čichové testy využívané ve studiích zkoumajících AN nejsou uzpůsobeny k účelu testování pacientů s AN. Existují důkazy, že efektivita testu čichové identifikace pro diagnostiku AN může být značně zvýšena, pokud je vyvinut speciálně pro tyto potřeby (Woodward et al., 2018). Domníváme se, že pokud bychom vyseletovali odoranty specifické konkrétně pro AN, mohli bychom potencionálně zefektivnit schopnost čichových testů rozlišovat mezi pouhým stárnutím a MCI.

Narazili jsme i na problém distraktorů využívaných v rámci testů čichové identifikace. Nepodařilo se nám dopátrat podrobnější informace, jak a proč jsou tyto distraktory vybírány. Právě podoba těchto distraktorů může významně ovlivňovat výsledky testu (Gudziol

& Hummel, 2009). V řadě případů jsme se i my setkali s problémem, že pacienti často zaměňovali blízké odoranty typu citron a grep.

Při užívání Sniffin' Sticks jsme postrádali jednoznačná pravidla k užití těchto testů pro AN diagnostiku. Domníváme se, že od určitého stupně narušení kognice již není vhodné tyto testy využívat, protože z naší zkušenosti takoví pacienti nejsou s to test správně chápat a podstoupit. Proto jsme v naší studii testovali jen minimum pacientů za hranicí demence. Toto mimo jiné připisujeme na vrub skutečnosti, že ačkoliv se narušení čichu u AN intenzivně zkoumá, a to s nadějnými výsledky, čichové testy nejsou oficiální metodou pro AN diagnostiku. Ve zmiňovaných NIA-AA kritériích (Jack et al., 2011) čich a jeho narušení zmiňováno není. Není tedy ani jednoznačně stanoveno, zdali pacienty testovat jenom na čichovou identifikaci či raději i čichový práh a diskriminaci. Výsledky studií pak mohou být zkreslené přehnanou soustředěností se na pouze jednu čichovou schopnost. Je tedy otázkou: pokud má pacient velmi nízký čichový práh či jej nelze stanovit, je vhodné jeho čich poté testovat kvalitativně v podobně diskriminace a identifikace? Je takový výsledek skutečně spolehlivý? A co když čichový práh vůbec netestujeme s touto informací postrádáme?

Jako pozitivum chceme ale zdůraznit kladný přístup většiny pacientů k tomuto testu. Pro většinu z nich toto představovalo jejich první setkání s čichovým testem. Obecně vzato se test setkal s pozitivním přijetím a dobrou compliance ze strany pacientů. Navzdory tomu, že si někteří z nich stěžovali na únavu, nikdo se nerozhodnul testování předčasně ukončit a po krátké pauze si přáli pokračovat. Test obvykle shledávali zajímavým a případně měli po testování i řadu dotazů. Dovedeme si představit, že případné zavedení takového testu do rutinní diagnostiky, například ve zkrácené podobě, by bylo patientskou populací dobře přijímáno.

8. Závěr

V této práci jsme se soustředili na různé aspekty čichového deficitu u Alzheimerovy nemoci. AN je závažným onemocněním, které stále neumíme vyléčit. Co však umíme, je poskytnout různé typy intervencí v raných fázích onemocnění, a proto je pro nás klíčová je časná diagnostika. Z toho důvodu je nezbytné sledovat aktuální dynamický vývoj diagnostických kritérií, která by nám pomohla zefektivnit screening a diagnostiku.

Narušení čichu je jedním ze symptomů AN. Existují velké snahy tento deficit objektivizovat natolik, aby jeho měření bylo spolehlivé a šlo jej využít v časně diagnostice. Ačkoliv je řada metaanalýz dokumentujících existenci tohoto narušení u AN (Jung et al., 2019; Rahayel et al., 2012; Silva et al., 2018), v rámci NIA-AA kritérií zmiňováno není (Jack et al., 2011). Měření čichového deficitu tedy zatím není etablováno jako oficiální diagnostický nástroj a je stále pouze ve fázi výzkumné.

Zdůraznili jsme, že narušení čichu může mít negativní důsledky na kvalitu života. Čichový deficit může být zodpovědný za snížení chuti k jídlu, menší zájem o sociální aktivity, menší zájem o provádění osobní hygieny a dokonce zhoršení nálady (Croy et al., 2014).

Zmínili jsme, že nejčastěji měřenými čichovými schopnostmi jsou čichový práh, čichová diskriminace a čichová identifikace. Konkrétně u AN se nevíce pozornosti věnuje čichové identifikaci, pro jejíž narušení u AN výzkumy přináší nejvíce důkazů. Nicméně opomíjení čichového prahu a diskriminace může mít svá úskalí, soustředěností pouze na čichovou identifikaci můžeme přicházet o další relevantní informace.

Čichové testy nemusí nutně měřit pouze čich, tedy určitou senzoryckou vlastnost, ale mohou mít i „kognitivní kvalitu“, jak naznačují různé výzkumy popsány výše (Djordjevic et al., 2008; Hedner et al., 2010; Vyhnalek et al., 2015; Yahiaoui-Doktor et al., 2019 a další). Opomíjení této souvislosti může vést k přeceňování míry narušení čichu samotného (Dulay et al., 2008). Proto jsme v naší práci popsali i možné kognitivní požadavky na některé čichové testy, zejména na čichovou identifikaci, a této otázce se dále věnovali v sekci výzkumné.

Prozkoumali jsme i různé sémantické aspekty čichové identifikace. A to hlavně důležitost distraktorů v testech čichové identifikace, které mohou významně ovlivnit výsledek v testu (Gudziol & Hummel, 2009). Navzdory tomu ale autoři mnohých čichových testů tuto otázku patrně neřeší nebo kritéria pro výběr distraktorů nereportují.

Hlavním předmětem našeho výzkumu byla otázka kognitivních korelátů čichových testů. Snahou bylo přispět k porozumění podstaty daných testů – zdali se opravdu může jednat o zkoušku jakési funkční integrity, tedy sensorické i kognitivní. U řady neuropsychologických testů jsme skutečně pozorovali souvislost s testy čichovými, zejména u testů fatických funkcí, exekutivních funkcí a verbální paměti. Konkrétně test Logic Memory A (okamžité vybavení) fungoval jako dobrý prediktor výsledku Sniffin' Sticks. Pokusili jsme se nastínit i několik problémů či nedostatků, které jsme v praxi při používání testů pozorovali. Výsledky našeho zkoumání tedy přináší řadu otázek a podnětů pro další výzkum a zlepšování čichových testů.

Pokud bychom měli dospět do fáze plošného využívání čichových testů v diagnostice AN, je třeba zodpovědět ještě řadu otázek a eliminovat některé z problémů. Za nejdůležitější považujeme přizpůsobit univerzální čichové testy konkrétnímu diagnostickému účelu, zejména vývoj testu čichové identifikace s odoranty specifickými pro AN. Také bychom rádi viděli aktualizace komerčních čichových testů a publikaci transparentních kritérií pro výběr nejenom odorantů, ale i distraktorů, které mohou rovněž výsledek ovlivňovat.

Jsme toho názoru, že čichové testy mají před sebou ještě dlouhou cestu, aby se staly uznávaným nástrojem k diagnostice AN. Nový výzkumný rámec NIA-AA publikovaný v roce 2018 (Jack et al., 2018) navíc směřuje k biologickému definování AN a předjímá, že mimo jiné i testování kognice se bude v budoucnosti využívat spíše ke stanovení stadia onemocnění, nikoliv k určení diagnózy jako takové. Právě k určení diagnózy AN mají podle autorů sloužit biomarkery. Je tedy možné, že taková změna by mohla čichové testy učinit redundantními. Za úspěšné bychom si čichové testy dovolili považovat až tehdy, když by byly zařazeny do budoucích verzí diagnostických kritérií AN. V takovém případě by pro ně samozřejmě již byla ustanovena jasná pravidla a doporučené postupy, jako je tomu u jiných, již etablovaných, diagnostických nástrojů. A právě k takové regulaci využívání těchto testů se přikláníme. Aktuálně mají čichové testy potenciál jakožto neinvazivní alternativa některých typů biomarkerů AN.

Seznam použité literatury

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- APA. (2010). *Publication Manual of the American Psychological Association* (6th Ed.). American Psychological Association.
- Besser, L., Kukull, W., Knopman, D. S., Chui, H., Galasko, D., Weintraub, S., Jicha, G., Carlsson, C., Burns, J., Quinn, J., Sweet, R. A., Rascovsky, K., Teylan, M., Beekly, D., Thomas, G., Bollenbeck, M., Monsell, S., Mock, C., Zhou, X. H., ... Neuropsychology Work Group, Directors, and Clinical Core leaders of the National Institute on Aging-funded US Alzheimer's Disease Centers. (2018). Version 3 of the National Alzheimer's Coordinating Center's Uniform Data Set. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 32(4), 351–358. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000279>
- Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Havránková, P., Roth, J., Jech, R., & Růžička, E. (2015). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in differentiating mild cognitive impairment in Parkinson's disease and normative data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 39(5–6), 303–311. <https://doi.org/10.1159/000375365>

- Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnalek, M., Poreh, A., & 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. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs084>
- Bezdicek, O., Stepankova, H., Moták, L., Axelrod, B. N., Woodard, J. L., Preiss, M., Nikolai, T., Růžička, E., & Poreh, A. (2014). Czech version of Rey Auditory Verbal Learning test: Normative data. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 21(6), 693–721. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.865699>
- Bondi, M. W., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M. W., Delis, D. C., & Salmon, D. P. (2008). Neuropsychological Contributions to the Early Identification of Alzheimer’s Disease. *Neuropsychology Review*, 18(1), 73–90. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9054-1>
- 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. <https://doi.org/10.1080/02724990143000045>
- Caselli, R. J., Langlais, B. T., Dueck, A. C., Chen, Y., Su, Y., Locke, D. E. C., Woodruff, B. K., & Reiman, E. M. (2019). Neuropsychological decline up to 20 years before incident mild cognitive impairment. *Alzheimer’s & Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.09.085>
- Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychology: A Journal on*

- Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 6(1), 64–76.
[https://doi.org/10.1076/0929-7049\(200003\)6:1;1-B;FT064](https://doi.org/10.1076/0929-7049(200003)6:1;1-B;FT064)
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory disorders and quality of life—An updated review. *Chemical Senses*, 39(3), 185–194.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Devanand, D. P. (2016). Olfactory Identification Deficits, Cognitive Decline, and Dementia in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(12), 1151–1157.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.010>
- Devanand, D. P., Lee, S., Luchsinger, J. A., Andrews, H., Goldberg, T., Huey, E. D., Schupf, N., Manly, J., Stern, Y., Kreisl, W. C., & Mayeux, R. (2020). Intact global cognitive and olfactory ability predicts lack of transition to dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 16(2), 326–334. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.08.200>
- Devanand, D. P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Doty, R. L., Stern, Y., Zahodne, L. B., Louis, E. D., & Mayeux, R. (2015). Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2), 182–189. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001132>
- Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K., Bell, K., Stern, Y., & Mayeux, R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1399–1405.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1399>
- Devanand, D. P., Tabert, M. H., Cuasay, K., Manly, J., Schupf, N., Brickman, A. M., Andrews, H., Brown, T. R., DeCarli, C., & Mayeux, R. (2010). Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample.

Neurobiology of Aging, 31(9), 1593–1600.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.008>

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.

Doorduyn, A. S., de van der Schueren, M. a. E., van de Rest, O., de Leeuw, F. A., Fieldhouse, J. L. P., Kester, M. I., Teunissen, C. E., Scheltens, P., van der Flier, W. M., Visser, M., & Boesveldt, S. (2020). Olfactory and gustatory functioning and food preferences of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared to controls: The NUDAD project. *Journal of Neurology*, 267(1), 144–152. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09561-0>

Doty, R. L. (2015). Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World Journal Of Otorhinolaryngology - Head And Neck Surgery*, 1(1), 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2015.09.007>

Doty, R. L. (2019). Chapter 15—Psychophysical testing of smell and taste function. In R. L. Doty (Ed.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 164, pp. 229–246). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00015-0>

Doty, R. L., Frye, R. E., & Agrawal, U. (1989). Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Perception & Psychophysics*, 45(5), 381–384. <https://doi.org/10.3758/BF03210709>

Doty, R. L., Hawkes, C., Good, K., & Duda, J. (2015). Odor Perception and Neuropathology in Neurodegenerative Diseases and Schizophrenia. In *Handbook of Olfaction and Gustation: Third Edition* (pp. 403–452). <https://doi.org/10.1002/9781118971758.ch18>

- Doty, R. L., Marcus, A., & Lee, W. W. (1996). Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *The Laryngoscope*, *106*(3 Pt 1), 353–356.
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, *32*(3), 489–502.
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of Pennsylvania Smell Identification Test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*, *94*(2 Pt 1), 176–178.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *The Lancet Neurology*, *9*(11), 1118–1127. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A., & Dell'Agnello, G. (2016). Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *Journal Of Alzheimer's Disease: JAD*, *49*(3), 617–631. <https://doi.org/10.3233/JAD-150692>
- 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. <https://doi.org/10.1080/13803390701415892>
- 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.

- Fjaeldstad, A., Kjaergaard, T., Van Hartevelt, T. J., Moeller, A., Kringelbach, M. L., & Ovesen, T. (2015). Olfactory screening: Validation of Sniffin' Sticks in Denmark. *Clinical Otolaryngology: Official Journal of ENT-UK; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 40(6), 545–550. <https://doi.org/10.1111/coa.12405>
- Fusetti, M., Fioretti, A. B., Silvagni, F., Simaskou, M., Sucapane, P., Necozone, S., & Eibenstein, A. (2010). Smell and preclinical Alzheimer disease: Study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery = Le Journal D'oto-Rhino-Laryngologie Et De Chirurgie Cervico-Faciale*, 39(2), 175–181.
- Gudziol, V., & Hummel, T. (2009). The influence of distractors on odor identification. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 135(2), 143–145. <https://doi.org/10.1001/archotol.135.2.143>
- Haehner, A., Mayer, A.-M., Landis, B. N., Pournaras, I., Lill, K., Gudziol, V., & Hummel, T. (2009). High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the “Sniffin’ Sticks” Test.” *Chemical Senses*, 34(8), 705–711. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp057>
- Hazan, E., Frankenburg, F., Brenkel, M., & Shulman, K. (2018). The test of time: A history of clock drawing. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, 33(1), e22–e30. <https://doi.org/10.1002/gps.4731>
- 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. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>

- Hlavová, R., & Rosická, A. M. (2018). Wechslerova zkrácená paměťová škála—Recenze metody. *TESTFÓRUM*, 6(11), 43–48. <https://doi.org/10.5817/TF2018-11-203>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- 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.
- Hummelová, Z., & Janoušková, E. (2014). Limity zkoušky verbální fluence v diferenciální dia-gnostice neurologických onemocnění. *Cesk Slov Neurol N*, 77/110(4), 487–492.
- Hyman, B. T., Arriagada, P. V., & Van Hoesen, G. W. (1991). Pathologic changes in the olfactory system in aging and Alzheimer’s disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 640, 14–19. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb00184.x>
- Iatropoulos, G., Herman, P., Lansner, A., Karlgren, J., Larsson, M., & Olofsson, J. K. (2018). The language of smell: Connecting linguistic and psychophysical properties of odor descriptors. *Cognition*, 178, 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2018.05.007>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., & Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia : The Journal of the Alzheimer’s Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

- Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the 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), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Joussain, P., Bessy, M., Fournel, A., Ferdenzi, C., Rouby, C., Delphin-Combe, F., Krolak-Salmon, P., & Bensafi, M. (2016). Altered Affective Evaluations of Smells in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49(2), 433–441. <https://doi.org/10.3233/JAD-150332>
- Jung, H. J., Shin, I.-S., & Lee, J.-E. (2019). Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *The Laryngoscope*, 129(2), 362–369. <https://doi.org/10.1002/lary.27399>
- Kim, J.-M., Jeong, M., Shin, D.-H., Seol, J.-H., Hong, S.-C., Cho, J., & Kim, J. (2014). Olfactory Identification Test Using Familiar Distracters for Koreans. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 7, 19–23. <https://doi.org/10.3342/ceo.2014.7.1.19>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). "Sniffin" sticks": Screening of olfactory performance." *Rhinology*, 34(4), 222–226.
- Kobayashi, M., Saito, S., Kobayakawa, T., Deguchi, Y., & Costanzo, R. (2006). Cross-Cultural Comparison of Data Using the Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J). *Chemical Senses*, 31, 335–342. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjj037>
- Kopecek, M., Stepankova, H., Lukavsky, J., Ripova, D., Nikolai, T., & Bezdicek, O. (2017). Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Applied Neuropsychology: Adult*, 24(1), 23–29. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1065261>

- Kulišťák a kol., P. (2017). *Klinická neuropsychologie v praxi*. Charles University in Prague, Karolinum Press.
- Larsson, M., 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. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh059>
- Lian, T.-H., Zhu, W.-L., Li, S.-W., Liu, Y.-O., Guo, P., Zuo, L.-J., Hu, Y., Yu, S.-Y., Li, L.-X., Jin, Z., Yu, Q.-J., Wang, R.-D., & Zhang, W. (2019). Clinical, Structural, and Neuropathological Features of Olfactory Dysfunction in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *70*(2), 413–423. <https://doi.org/10.3233/JAD-181217>
- Liang, X., Ding, D., Zhao, Q., Guo, Q., Luo, J., Hong, Z., & Shanghai Aging Study (SAS). (2016). Association between olfactory identification and cognitive function in community-dwelling elderly: The Shanghai aging study. *BMC Neurology*, *16*(1), 199. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0725-x>
- Lojkowska, W., Sawicka, B., Gugala, M., Sienkiewicz-Jarosz, H., Bochynska, A., Scinska, A., Korkosz, A., Lojek, E., & Ryglewicz, 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. <https://doi.org/10.2174/156720511796717212>
- Lopez, O. L., & Kuller, L. H. (2019). Chapter 9 - Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. In S. T. Dekosky & S. Asthana (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 167, pp. 139–148). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00009-1>

- Magerová, H., Vyhnálek, M., Laczó, J., Bojar, M., & Hort, J. (2008). Přínos vyšetření čichu v časně diagnostice demencí neurodegenerativní etiologie. *Cesk Slov Neurol*, *71/104(3)*, 298–302.
- Marine, N., & Borigian, A. (2014). Olfactory markers of depression and Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *45*, 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.016>
- Martinec Nováková, L., Štěpánková, H., Vodička, J., & Havlíček, J. (2015). Přínos vyšetření čichu pro diagnostiku neurodegenerativních onemocnění. *Cesk Slov Neurol*, *78/111(5)*, 517–525.
- Mazancová, A. (2014). *Test hodin: Normativní studie na české populaci ve stáří*. <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/136353/>
- Mazancova, A. F., Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., & Bezdicek, O. (2017). The Reliability of Clock Drawing Test Scoring Systems Modeled on the Normative Data in Healthy Aging and Nonamnesic Mild Cognitive Impairment. *Assessment*, *24(7)*, 945–957. <https://doi.org/10.1177/1073191116632586>
- McKhann, Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34(7)*, 939–939.
- McKhann, Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & 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.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mielke, M. M. (2018). Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. *The Psychiatric Times*, 35(11), 14–17.
- Mittal, C., Gorthi, S., & Rohatgi, S. (2010). Early Cognitive Impairment: Role of Clock Drawing Test. *Medical Journal Armed Forces India*, 66(1), 25–28.
[https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(10\)80087-5](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(10)80087-5)
- 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.
<https://doi.org/10.1080/01688639508405168>
- Murphy, C. (2019). Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(1), 11–24. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0097-5>
- Murphy, C., 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. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Negoias, S., Troeger, C., Rombaux, P., Halewyck, S., & Hummel, T. (2010). Number of Descriptors in Cued Odor Identification Tests. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 136(3), 296–300. <https://doi.org/10.1001/archoto.2009.231>
- Neumann, C., Tsioulos, K., Merkonidis, C., Salam, M., Clark, A., & Philpott, C. (2012). Validation study of the “Sniffin” Sticks" olfactory test in a British population: A preliminary communication.” *Clinical Otolaryngology: Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 37(1), 23–27. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2012.02431.x>

- Nikolai, T., Bezdíček, O., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2012). Mírná Kognitivní Porucha: Diagnostická Jednotka Nebo Stádium Predcházející Demenci? *Ceskoslovenska Psychologie*, 56(4), 374–390.
- Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnalek, M., & Bezdicek, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(3), 1233–1240. <https://doi.org/10.3233/JAD-170595>
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Michalec, J., Bezdíček, O., Horáková, K., Marková, H., Růžička, E., & Kopeček, M. (2015). Tests of Verbal Fluency, Czech Normative Study in Older Patients. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 78/111(3), 292–299. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2015292>
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Vyhnálek, M., & Kopeček, M. (2016). Neuropsychologická Diagnostika Kognitivního Deficitu Ve Stáří. *Československá Psychologie*, 60(5), 525–541.
- Nikolai, T., & Vyhnálek, M. (2017). Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci. In *Klinická neuropsychologie v praxi* (pp. 487–499). Charles University in Prague, Karolinum Press.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Literáková, M. E., Marková, H., & Hort, J. (2013). Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci. *Neurologie pro Praxi*, 14(6), 297–301.
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>

- Olofsson, J. K., & Gottfried, J. A. (2015). The muted sense: Neurocognitive limitations of olfactory language. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(6), 314–321. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.04.007>
- Park, S.-J., Lee, J.-E., Lee, K.-S., & Kim, J.-S. (2018). Comparison of odor identification among amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment, subjective cognitive decline, and early Alzheimer's dementia. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 39(3), 557–564. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3261-1>
- Pentzek, M., Grass-Kapanke, B., & Ihl, R. (2007). Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clinical and Experimental Research*, 19(3), 255–258. <https://doi.org/10.1007/bf03324698>
- Preiss, M., & Příkrylová Kučerová, H. (2006). *Neuropsychologie v psychiatrii*. Grada. <https://www.muni.cz/vyzkum/publikace/702555>
- Quarmley, M., Kabadi, S., Roalf, D. R., Moberg, P. J., Mechanic-Hamilton, D., Wolk, D. A., & Arnold, S. E. (2017). Odor Identification Screening Improves Diagnostic Classification in Incipient Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(4), 1497–1507. <https://doi.org/10.3233/JAD-160842>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.047>
- Roalf, D. R., Moberg, M. J., Turetsky, B. I., Brennan, L., Kabadi, S., Wolk, D. A., & Moberg, P. J. (2017). A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(3), 226–232. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314638>

- Roberts, R. O., Christianson, T. J. H., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Vassilaki, M., Alhurani, R. E., Geda, Y. E., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2016). Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurology*, *73*(1), 93–101. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2952>
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test(®). *European Annals Of Otorhinolaryngology, Head And Neck Diseases*, *133*(3), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- 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.
- Silva, M. de M. e, Mercer, P. B. S., Witt, M. C. Z., & Pessoa, R. R. (2018). Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease Systematic review and meta-analysis. *Dementia & Neuropsychologia*, *12*(2), 123–132. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-020004>
- Sohrabi, H. R., Bates, K. A., Rodrigues, M., Taddei, K., Laws, S. M., Lautenschlager, N. T., Dhaliwal, S. S., Johnston, A. N. B., Mackay-Sim, A., Gandy, S., Foster, J. K., & 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. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1020>
- Sohrabi, H. R., Bates, K. A., Weinborn, M. G., Johnston, A. N. B., Bahramian, A., Taddei, K., Laws, S. M., Rodrigues, M., Morici, M., Howard, M., Martins, G., Mackay-Sim, A., Gandy, S. E., & Martins, R. N. (2012). Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Translational Psychiatry*, *2*(5), e118. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.43>

- Sorokowska, A., Albrecht, E., Haehner, A., & Hummel, T. (2015). Extended version of the “Sniffin’ Sticks” identification test: Test–retest reliability and validity. *Journal of Neuroscience Methods*, 243, 111–114. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01.034>
- Sorokowska, A., Albrecht, E., & Hummel, T. (2015). Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Attention, Perception & Psychophysics*, 77(3), 731–736. <https://doi.org/10.3758/s13414-014-0811-3>
- Sorokowska, A., & Hummel, T. (2014). Polska wersja testu Sniffin’ Sticks – adaptacja i normalizacja. *Otolaryngologia Polska*, 68. <https://doi.org/10.1016/j.otpol.2014.08.001>
- Sorokowska, A., Schriever, V. A., Gudziol, V., Hummel, C., Hähner, A., Iannilli, E., Sinding, C., Aziz, M., Seo, H. S., Negoias, S., & 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*, 272(8), 1937–1944. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3263-4>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, 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*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78(1), 57–63.

- Tahmasebi, R., Zehetmayer, S., Pusswald, G., Kovacs, G., Stoegmann, E., & Lehrner, J. (2019). Identification of odors, faces, cities and naming of objects in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease: A longitudinal study. *International Psychogeriatrics*, 31(4), 537–549. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001114>
- Vaškovicová, M. (2018). *Čichový deficit v neuropsychologické diagnostice Alzheimerovy nemoci*. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/100657>
- Viña, J., & Lloret, A. (2010). Why women have more Alzheimer's disease than men: Gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 20 Suppl 2, S527-533. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100501>
- Vodička, J., Menšíková, A., Balatková, Z., Shejbalová, H., Racková, R., Matoušek, P., Straková, K., Pellant, A., & Chrobok, V. (2011). Fyziologické hodnoty čichových testů v české populaci. *Normative Data of Subjective Olfactory Tests for the Czech Population.*, 60(3), 119–124.
- Vyhnálek, M., Magerova, H., Andel, R., Nikolai, T., Kadlecova, A., Laczo, J., & Hort, J. (2015). Olfactory identification in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *Journal Of The Neurological Sciences*, 349(1–2), 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.014>
- Vyhnálek, M., Rubínová, E., Marková, H., Nikolai, T., Laczó, J., Andel, R., Hort, J., Vyhnálek, M., Rubínová, E., Marková, H., Nikolai, T., & Laczó, J. (2017). Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(9), 933–939. <https://doi.org/10.1002/gps.4549>
- Weintraub, S., Besser, L., Dodge, H. H., Teylan, M., Ferris, S., Goldstein, F. C., Giordani, B., Kramer, J., Loewenstein, D., Marson, D., Mungas, D., Salmon, D., Welsh-

- Bohmer, K., Zhou, X.-H., Shirk, S. D., Atri, A., Kukull, W. A., Phelps, C., & Morris, J. C. (2017). Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' Neuropsychological Test Battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer Disease And Associated Disorders*. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000223>
- Wolfensberger, M., Schnieper, I., & Welge-Lüssen, A. (2000). Sniffin' Sticks: A new olfactory test battery. *Acta Oto-Laryngologica*, *120*(2), 303–306.
- Woodward, M. R., Hafeez, M. U., Qi, Q., Riaz, A., Benedict, R. H. B., Yan, L., & Szigeti, K. (2018). Odorant Item Specific Olfactory Identification Deficit May Differentiate Alzheimer Disease From Aging. *The American Journal Of Geriatric Psychiatry: Official Journal Of The American Association For Geriatric Psychiatry*, *26*(8), 835–846. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.02.008>
- World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. (n.d.). 87.
- Yahiaoui-Doktor, M., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Loeffler, M., Wirkner, K., & Engel, C. (2019). Olfactory function is associated with cognitive performance: Results from the population-based LIFE-Adult-Study. *Alzheimers Research & Therapy*, *11*, 43. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0494-z>
- Zemanová, N., Bezdíček, O., Michalec, J., Nikolai, T., Roth, J., Jech, R., & Růžička, E. (2016). Validační studie české verze Bostonského testu pojmenování. *Validity Study of the Boston Naming Test Czech Version.*, *3*, 307–316. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2016307>