

**Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Adéla Adamová

Role tělesné vůně při diagnostice onemocnění

The role of disease-related olfactory cues in diagnostics

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Dagmar Schwambergová, Ph.D.

Praha, 2023

Prohlášení

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

V Praze, 11. 12. 2023

Podpis

Poděkování

Velice děkuji své školitelce Dagmar Schwambergové za ochotu ujmout se vedení mé bakalářské práce, za rychlé jednání a veškeré rady a pomoc.

Abstrakt

Správná a rychlá diagnostika onemocnění je klíčovým prvním krokem k úspěšné léčbě. U mnoha nemocí je zároveň včasná diagnostika dokonce zcela zásadní pro úplné uzdravení organismu. Řada běžně využívaných diagnostických nástrojů je však pro pacienty poměrně náročná a zdouhavá, neboť sestává z celého souboru vyšetření. Jednou z dalších potencionálních možností je diagnostika na základě lidské tělesné vůně. Tělesná vůně člověka je do jisté míry stálá, existují ale faktory, které ji mohou alterovat. Jedním z těchto faktorů jsou právě určitá onemocnění. Kvalitativní i kvantitativní změny v látkách, které tělesná vůně pacientů obsahuje, mohou být identifikovány některými zvířaty, zejména trénovanými psy, či za pomoci analytických metod, například plynové chromatografie. V poslední době se používáním těchto metod zabývá celá řada studií, které se snaží objasnit šíři jejich využití a zároveň poukázat na jejich neinvazivnost. Cílem bakalářské práce je vytvoření teoretického přehledu studií, které se zabývají diagnostikou onemocnění z tělesné vůně člověka, a to zejména pomocí zvířecího čichu. Práce shrnuje literaturu zaměřující se na toto téma, upozorňuje na výhody i nevýhody diagnostiky pomocí tělesné vůně, kriticky hodnotí využívanou metodiku prezentovaných studií a poukazuje na možné budoucí výhledy.

Klíčová slova: tělesná vůně, diagnostika, čich, onemocnění

Abstract

Correct and prompt diagnosis of the disease is the key first step to successful treatment. At the same time, for many diseases, early diagnosis is even essential for a complete recovery of the organism. However, many of the commonly used diagnostic tools are quite demanding and time-consuming for patients, as they consist of a whole set of examinations. One of the other potential options is diagnosis based on human body odour. Human body odour is somewhat stable, but there are factors that can alter it. One of these factors is certain diseases. Qualitative and quantitative changes in the substances contained in the body odour of patients can be identified by certain animals, particularly trained dogs, or by analytical methods such as gas chromatography. Recently, a number of studies have investigated the use of these methods, seeking to clarify the breadth of their use while highlighting their non-invasiveness. The aim of this bachelor thesis is to provide a theoretical review of studies that deal with the diagnosis of diseases from human body odour, particularly using animal olfaction. The thesis summarizes the literature focusing on this topic, highlights the advantages and disadvantages of diagnosis using body odour, critically evaluates the methodology used in the presented studies and points out possible future perspectives.

Key words: body odor, diagnostics, smell, illness

Obsah

1	Úvod	1
2	Tělesná vůně u člověka.....	2
2.1.	Kožní žlázy	2
2.2	Dech.....	4
2.3	Moč.....	5
2.4	Faktory ovlivňující tělesnou vůni	5
3	Diagnostika	8
3.1.	Diagnostika pomocí zvířat	8
3.1.1	Rakovina	9
3.1.2	Infekční onemocnění	11
3.1.3	Další onemocnění	14
3.2	Diagnostika pomocí lidského čichu	15
3.3	Diagnostika pomocí chemických analýz	16
4	Výcvik zvířat využívaných k diagnostice onemocnění	17
5	Limitace využití zvířat k diagnostice	20
6	Závěr	23
7	Seznam literatury	24

1 Úvod

Čich, jakožto vývojově nejstarší smysl, umožňuje vnímat a rozpoznávat chemické látky rozpuštěné ve vzduchu. Tyto látky nazýváme odoranty a mohou být vnímány buď jako příjemné (v českém jazyce nazývány jako vůně) nebo nepříjemné (nazvané výstižně jako pach či smrad). Některé vůně a pachy nám mohou poskytnout důležité informace o našem prostředí (Gąsior & Wojtyca, 2016). Vůni oblíbeného jídla, květin nebo éterického oleje označíme snadno jako vůni příjemnou a většinou nás činí šťastnějšími, nebo nám pomáhá relaxovat. Oproti tomu nám nepříjemné pachy často mohou přinášet informace o potencionálně nebezpečných situacích. Rozpoznat například zkažené jídlo, ucházející plyn nebo kouř může být užitečné k vyhnutí se rizikovým situacím, ale i k záchraně života. V neposlední řadě se také ukazuje, že čich je důležitý při sociální komunikaci a může být nápomocný například při výběru partnera.

Důležitou rolí čichu v lidském životě je pak tedy získání informací o dalších jedincích. Vůně je do značné míry stálá, daná především genetikou, ale může být také ovlivněna mnoha vnitřními i vnějšími faktory. Poskytuje nám informace o pohlaví, věku, reprodukčním stavu, stravě nebo i o emocionálním a zdravotním stavu. Právě zdravotní stav a některá onemocnění jsou jedny z výrazněji ovlivňujících faktorů. Za změnou tělesné vůně v důsledku onemocnění stojí pravděpodobně odlišná produkce organických těkavých látek. Nemoci, vedoucí v organismu ke změnám v produkci specifických organických těkavých látek, je pak právě díky nim potencionálně možné rozpoznat na základě vůně. Diagnostika onemocnění na základě tělesné vůně představuje výhodu především v tom, že jde o méně invazivní nebo zcela neinvazivní metodu. Zároveň je ve většině případů možné změnu vůně rozpoznat ještě před samotným rozvojem onemocnění a propuknutím jeho dalších projevů. To může vést k dřívější diagnostice a případné následné léčbě. Pokud člověk onemocní, bývá pravidlem, že léčba bude snazší a účinnější, pokud se s ní začne co nejrychleji. Například u rakoviny je čas velmi zásadním faktorem pro zdárné vyléčení se. Pokud je zhoubný nádor objeven příliš pozdě a rakovina je již rozšířena, šance na záchranu se snižuje a léčba má většinou velmi nízkou šanci na úspěch. Zaměřovat se proto tedy na včasnou diagnostiku nemocí a jejich následnou rychlou léčbu, je v medicíně klíčové.

Tato práce shrnuje a hodnotí dosavadní výzkumy v oblasti alterace tělesné vůně u vybrané skupiny onemocnění a její využití při diagnostice. Diagnostika je zprostředkována především pomocí zvířat a chemických analýz. Bylo ale zaznamenáno také několik případů, kdy změnu vůně dokázali rozpoznat i lidé. Vzhledem k počtu studií a šíři tohoto tématu se hlavní část tohoto textu bude zabírat právě zvířaty a jejich vysokým diagnostickým potenciálem.

V první kapitole bude představena tělesná vůně člověka, její vznik, složení a faktory, které ji mohou ovlivňovat a měnit. V jádru práce bude přiblížen princip a způsob diagnostiky pomocí tělesné vůně

a budou zde shrnuty dosavadní studie zabývající se testováním této metody. Na to navážu popisem různých postupů výcviku a práce s diagnostikujícími zvířaty. Práce bude zakončena kapitolou upozorňující na limity, které jsou s výcvikem a testováním zvířat spojené a které mohou potenciálně zapříčinit nekonzistentní výsledky těchto studií.

2 Tělesná vůně u člověka

Z různých částí lidského těla je uvolňována řada těkavých organických sloučenin, takzvaných VOCs (z anglického volatile organic compounds). Mohou to být jak látky bez vůně, tak s vůní a jejich hlavními zdroji jsou dech, pot, moč a výkaly, vaginální sekrety, vlasy, skalp, dlaně a anogenitální oblasti (Shirasu & Touhara, 2011). Kombinace vůní z těchto zdrojů tvoří dohromady takzvaný „pachový podpis“. Ten je specifický pro každého člověka (Porter et al., 1986). Individuální vůně člověka je ovlivněna jednak časově stabilními faktory, jako je zejména genetika, ale také faktory měnícími se v závislosti na vnitřních podmínkách těla a okolním prostředí (Pandey & Kim, 2011).

Zdroje lidské tělesné vůně můžeme rozdělit do několika kategorií. Pro tuto práci však budou stěžejní především kožní žlázy vylučující sekret (neboli vůně kůže a potu), ústní dutina (vůně dechu) a vůně lidské moči, protože právě vůně z těchto zdrojů jsou nejčastěji využívány k diagnostice onemocnění (Pandey & Kim, 2011).

2.1. Kožní žlázy

Mazové, ekrinní a apokrinní žlázy pokrývají většinu povrchu lidské kůže. Je to skupina kožních žláz, které vylučují sekrety. Tyto sekrety jsou téměř bez vůně a typická vůně se utváří až díky metabolické činnosti bakterií (Leyden et al., 1981). Tato činnost tak mění původní sekrety bez vůně na aromatické sloučeniny (Hamada et al., 2014). Po těle jsou rozmístěny druhy kožních žláz v rozličných hustotách a díky tomu mají různá místa odlišné VOCs a vůni.

Potní žlázy rozdělujeme na žlázy potní ekrinní a potní apokrinní (Morimoto & Saga, 1995). Ekrinní žlázy neboli malé potní žlázy, jsou menší než apokrinní, nejsou spojeny s vlasovými váčky (Bovell, 2015) a otevírají se přímo na povrchu kůže (Rudden et al., 2020). Vyskytují se téměř po celém povrchu těla, jak na částech pokrytých chlupy, tak na dlaních a chodidlech. Jsou nejpočetnější a vylučují největší objem sekretu (Baker, 2019). Sekret těchto žláz je bez vůně, složený především z vody, ale také z malého množství minerálů (sodík, draslík, hořčík), metabolitů (laktát, močovina, amoniak) a nemetabolizovaných látek (Y. L. Chen et al., 2020). Jejich hlavní funkce spočívá v termoregulaci při horkém počasí nebo při cvičení. Produkce ekrinních žláz může být ale také ovlivněna díky emočním prožitkům, jako je strach nebo úzkost. Produkci ovlivňuje sympatetický nervový systém (Bovell, 2015).

Žlázy apokrinní se nacházejí v dermis a jsou spojené s vlasovými folikuly, do kterých se otevírají. Ty se v hojné míře vyskytují na specifických místech těla, jako je například podpaží (kde mají největší koncentraci a aktivitu), bradavky nebo vnější genitálie (Rudden et al., 2020). Tyto žlázy se stávají aktivními až v období puberty a jejich vývoj je ovlivněn pohlavními hormony. Sekret těchto žláz je oproti ekrinnímu viskóznější. Je to mléčná látka bez vůně, která obsahuje stejné minerály a metabolity jako sekret z ekrinních žláz, a kromě toho také bílkoviny, lipidy a steroidy (Y. L. Chen et al., 2020). Jedná se především o mastné karboxylové kyseliny, thioly a 16-androsteny (Farkaš, 2015). Apokrinní potní žlázy jsou ovlivňovány emočními stavy, jako například úzkost, bolest nebo sexuální vzrušení (Wilke et al., 2007).

Rozdělení na ekrinní a apokrinní žlázy se používá již od roku 1922. V roce 1987 se však podařilo objevit ještě třetí typ potních žláz, takzvané žlázy apoekrinní, které vykazovaly znaky obou dříve známých typů. Apoekrinní žlázy mají otvor svého sekrečního tubulu podobný jako žlázy apokrinní, avšak jejich dlouhé a tenké kanálky připomínají spíše kanálky ekrinní a stejně tak se i otevírají přímo na kůži, nikoliv do vlasových folikulů (K. Sato et al., 1987). Předpokládá se, že apoekrinní žlázy se vyvíjejí v období puberty ze žláz ekrinních v anogenitálních oblastech a v podpaží (Wilke et al., 2007).

Mazové žlázy se vyskytují na celém povrchu těla s výjimkou chodidel, hřbetu nohou a dlaní. Jejich největší zastoupení je na tvářích, bradě a pokožce hlavy. Často se vyskytují u vlasových folikulů v blízkosti apokrinních žláz. Produkují a vylučují kožní maz, kterým folikuly pokrývají. Maz je olejovitý sekret obsahující mimo jiné triglyceridy, produkty rozkladu mastných kyselin, cholesterolové estery a cholesterol. Jeho funkcí je především ochrana pokožky před třením, zvyšuje její odolnost proti vlhkosti, chrání ji před UV zářením a také je přirozeně antibakteriální a aktivně se podílí na hojení ran a regulaci teploty těla (Makrantonaki et al., 2011). Množství a velikost mazových žláz každého člověka je ovlivňována steroidními hormony, především androgeny (Baker, 2019), dále pak estrogeny, progesterony, glukokortikoidy nebo thyroidními hormony.

Vzhledem k tomu, že výše zmíněné sekrety potních a mazových žláz jsou přirozeně v podstatě bez vůně, je pro tělesný pachový podpis zásadní složení kožní mikroflóry. Lidská kůže je pokryta velkým množstvím mikroorganismů a ty metabolizují sekreci žláz, čímž jsou produkovány organické pachové látky. Každá oblast těla obsahuje různé poměry těchto mikroorganismů, což má za následek odlišnou kvalitu tělesné vůně (Schaal, 1991). Mikroorganismy dělíme na rezidentní a transientní. Rezidentní druhy jsou druhy schopné se na kůži udržet a rozmnožit své populace. Oproti tomu druhy transientní toho nejsou vůbec, nebo jen málo schopné a nacházejí se na kůži jen přechodně. Hustota a rozmanitost těchto mikroorganismů je závislá například na hydrataci, pH, dostupnosti růstových substrátů, počtu a velikosti folikulů a žláz, funkci žláz a dalších fyziologických faktorech. Mezi rezidentní mikroorganismy

patří rody *Propionibacteria*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, kvasinky rodu *Malassezia* a některé typy bakteriofágů. Transientní mikroorganismy mohou být potencionálními patogeny. Kvůli své proměnlivosti jsou těžko definovatelné, obvykle se však jedná o druhy *Escherichia coli*, *Bacillus species*, *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa* (Bojar & Holland, 2002).

Složení kožní mikroflóry je rozličné na různých částech těla. Zároveň se liší u každého jedince a závisí především na věku, stravě nebo třeba na okolním prostředí. Rozdíly v kožní mikroflóře jsou vázány také na pohlaví. Rozdíly v mikroflóře u mužů a žen má na svědomí především rozdílnost v produkci hormonů. Muži také mají zvýšenou aktivitu potních a mazových žláz, což je dalším faktor přispívající k diverzitě, stejně jako například přítomnost či nepřítomnost ochlupení na těle. Mužská kožní mikroflóra obvykle obsahuje větší množství propionibakterií, koryneformních bakterií a Stafylokoků. Ženská kožní mikroflóra obsahuje oproti mužské častěji Enterobakterie, *Moraxellaceae*, Laktobakterie a Pseudomonády (Sanmiguel & Grice, 2015). Jako první po narození osidlují kůži vaginální bakterie matky, především *Lactobacillus* a *Prevotella*. Další bakterie přicházejí až následně. V dětském věku se jedná hlavně o stafylokoky, v pubertě pak dominují propionibakterie a korynebakterie (Cogen et al., 2008).

Přesné složení tělesné vůně dodnes není známo. Mezi metabolizované látky, o kterých víme a které přispívají k tvorbě tělesné vůně, řadíme mastné kyseliny s krátkým řetězcem, sulfanyl alkanoly, nenasyčené mastné kyseliny s délkou řetězce C6 – C11 nebo γ -laktony (Natsch & Emter, 2020). Dříve mezi látky, hrající důležitou roli v tělesné vůni, patřily také steroidy ze skupiny 16-androstenů. Další studie ovšem ukazují, že jejich role není tak významná, jak se dříve věřilo (Austin & Ellis, 2003).

2.2 Dech

Lidský dech je směsí vysokého počtu látek. Jsou to látky endogenního nebo exogenního původu. Endogenní VOCs jsou vytvářeny uvnitř těla, exogenní naopak vznikají z vnějších zdrojů (těmi jsou látky ze vzduchu, například výfukové plyny z aut) (Issitt et al., 2022). Dech zdravého jedince obsahuje především isopren, aceton, ethanol, methanol a další alkoholy. Mezi méně zastoupené složky patří pentan a vyšší aldehydy a ketony (Fenske & Paulson, 1999). Endogenní sloučeniny dechu obsahují anorganické látky (kyslík, dusík, CO₂, H₂O, NO, CO), dále těkavé organické sloučeniny (etan, pentan, aceton, izopren) a další netěkavé látky (izoprostany, peroxynitry nebo cytokiny) (Miekisch et al., 2004).

Množství látek se může v závislosti na různých faktorech měnit. Významnými faktory mohou být například kouření, strava nebo cvičení. Stopových látek, tvořící zbylou část tělesné vůně, bylo popsáno více než 500 (Miekisch et al., 2004) a celkové číslo těkavých organických látek dechu pak převyšuje

1000 (Pandey & Kim, 2011). Tyto látky vznikají z trávicí a dýchací soustavy, a díky procesům bakterií také v ústech.

Z vůně lidského dechu a z VOCs v něm obsažených je možné analýzou získat velké množství důležitých informací. Ty mohou následně sloužit k diagnostice různých onemocnění, protože VOCs související s některým onemocněním lze následně odlišit od ostatních, běžně obsažených látek (Pandey & Kim, 2011).

2.3 Moč

Ledviny mají za úkol filtrovat a odvádět z krevního řečiště rozpustné odpadní látky, přebytečnou vodu, cukry a další. Díky tomuto procesu vzniká moč, což je čirá, sterilní kapalina (Bouatra et al., 2013). I přes to, že její vůně v mezilidských sociálních interakcích běžně nehraje velkou roli, na rozdíl například od hlodavců, může být důležitý pro diagnostiku onemocnění. Vypovídá totiž o metabolických a fyziologických procesech, takže jeho určité změny mohou souviset s řadou onemocnění (Schaal, 1991). VOCs nacházející se v moči obsahují heterocyklické sloučeniny, jako například alkoholy, aldehydy, furany, ketony, pyroly nebo terpeny, steroidy, aminy a kyseliny. Přesné složení i koncentrace látek v moči však není možné určit kvůli jejím rozdílným chemickým vlastnostem, které ovlivňují vylučování (Mills & Walker, 2001). Právě některé VOCs v moči mohou sloužit jako biomarkery různých onemocnění, čímž pomáhají při jejich diagnostice, například u rakoviny (Shirasu & Touhara, 2011).

2.4 Faktory ovlivňující tělesnou vůni

Tělesná vůně je specifická pro každého jedince a díky genetickému základu je také do určité míry stálá v čase, na což poukazuje celá řada studií. Mezi ně patří například studie ukazující podobnost tělesné vůně u dvojčat (Roberts et al., 2005), tělesnou vůni jako prostředek k rozpoznávání příbuzných (Weisfeld et al., 2003) nebo studie ukazující roli MHC genů v tělesné vůni (Yamazaki & Beauchamp, 2005).

Tělesnou vůni však může ovlivňovat mnoho dalších faktorů, které mezi sebou interagují. Kromě genů mezi ně patří i faktory z vnitřního a vnějšího prostředí. Je to například vliv hormonů, které řídí mnoho fyziologických procesů (Havlíček et al., 2017), jako například i reprodukční stav (Havlicek & Lenochova, 2008). Dále emocionální stav, především pak strach, stres a úzkost (D. Chen & Haviland-Jones, 1999), ale také věk (Mitro et al., 2012), pohlaví (Penn et al., 2007), stravovací návyky, které jsou považovány za jeden z hlavních ovlivňujících faktorů tělesné vůně (Havlicek & Lenochova, 2008), kuřácké návyky (Shirasu & Touhara, 2011) nebo zdravotní stav (Havlíček et al., 2017). Tato práce se bude dále zabývat právě zdravotním stavem a jeho vlivem na tělesnou vůni jedince, především její změnou v důsledku různých onemocnění.

Již v průběhu historie bylo pozorováno, že některá onemocnění mohou souviset se změnami tělesné vůně. Ve starověkém Řecku bylo známo, že některé nemoci se dají diagnostikovat za pomoci charakteristického pacientova dechu (Miekisch et al., 2004). Taktéž moč patřila k pozorovaným indikátorům možné nemoci. Snahu analyzovat moč za lékařskými účely datujeme až do starověkého Egypta, kde se její vůně zkoumala společně s její barvou, zákalem nebo dokonce chutí (Bouatra et al., 2013).

Moderní dechové analýzy pak začaly v 70. letech minulého století (Miekisch et al., 2004). Zjišťování nemocí pomocí dechové analýzy má spoustu potenciálních výhod. Například by mohlo představovat nejméně invazivní metodu jak při diagnostice, tak i při následném monitorování stavu onemocnění. Ovšem velkou nevýhodou v této technice představuje nedostatek standardizace analytických přístupů. Například vysoký obsah vody může ovlivňovat efektivnost prekoncentrace, separace a detekce jednotlivých sloučenin. Použití správných technik při odběru a prekoncentraci vzorků je proto tedy jeden ze zásadních úkonů pro dechové analýzy (Pandey & Kim, 2011).

Analýza moči se v dnešní době nejčastěji provádí k vyšetření onemocnění močového měchýře, ledvin nebo vaječníků (Bouatra et al., 2013). Jiným příkladem je pak diagnostika rakoviny prostaty. V prostatě se totiž vyskytuje speciální nekódující RNA, která může být z moči detekována. Pozitivem této metody je, že není potřeba odebírat krev (Velonas et al., 2013).

Existuje řada studií, které ukazují že některá onemocnění mohou alterovat tělesnou vůni pacienta. Patří k nim infekční a metabolická onemocnění, nádory, a dokonce i některé psychiatrické poruchy. Infekce a metabolické poruchy mohou ovlivnit naši pachovou stopu v důsledku produkce zcela nových těkavých organických látek nebo změnou poměru těch běžně produkovaných (Shirasu & Touhara, 2011).

U metabolických poruch dochází buďto k nedostatku produkce enzymů nebo k poruchám v transportním systému. Specifické metabolity se pak hromadí v určitých lidských tekutinách, nejčastěji však v krvi a moči a může docházet k jejich přeměně na jiné sloučeniny. Pokud se jedná o látky těkavé, mohou vést k charakteristickému pachovému profilu. To lze následně využít k diagnostice onemocnění. Tyto metabolické poruchy jsou dědičné a často velmi závažné. Například, izovalerová acidémie je onemocnění způsobené deficitem izovaleryl-CoA dehydrogenázy, který se podílí na zpracování leucinu. Pokud leucin nemůže být metabolizován, začne se hromadit v krvi a může být toxický. Díky hromadění kyseliny izovalerové dochází k charakteristické vůni označované jako "zpcené nohy" (Tanaka, 1967). Leucinóza, neboli nemoc javorového sirupu (MSUD, z anglického Maple syrup urine disease), je porucha metabolismu aminokyselin s rozvětveným řetězcem, tedy leucinu, isoleucinu a valinu. To vede ke zvýšeným hodnotám jejich metabolitů, které jsou pro tělo toxické. Pokud nemoc není časně

rozpoznána, může vést až k mentální retardaci jedince. Je to autozomálně recesivní onemocnění způsobené nedostatkem enzymového komplexu 2-oxokyselin dehydrogenázy. Pro toto onemocnění je typická vůně javorového sirupu zaznamenaná z celé řady tělesných tekutin pacientů (Podebrad et al., 1999).

Rovněž mnoho infekcí produkuje různé těkavé sloučeniny uvolňující se z kůže, dechu, vaginálního sekretu, moči a výkalů. Jejich vliv na lidskou tělesnou vůni je v porovnání s metabolickými poruchami složitější, a proto je také náročnější na studium. Patogeny mohou ovlivňovat produkci pachových látek různým způsobem na kvalitativní i kvantitativní rovině. Navíc stejné nebo podobné těkavé látky jsou produkovány různými druhy bakterií. A v neposlední řadě, mnoho infekčních onemocnění není způsobeno jedním druhem bakterií, ale několika různými infekcemi, což má za následek méně specifickou vůni pacientů (Havlíček et al., 2017). I přes náročnější charakteristiku je ale řada infekčních onemocnění spojována s charakteristickou změnou v tělesné vůni. Příkladem může být například přemnožení bakterií v poševním prostředí, vedoucímu k onemocnění zvanému bakteriální vaginóza. Toto onemocnění je charakterizováno vaginálním výtokem s charakteristickou „rybí vůní“. Může za to redukce trimethylaminu oxidu ve výtoku na trimethylamin (Wolrath et al., 2002). Ovšem ne všechny ženy s tímto problémem uvádějí vůni jako projev onemocnění (Sonnex, 1995). Dále můžeme jmenovat záškrt, způsobený bakterií *Corynebacterium diphtheria*, který se vyznačuje nasládlou nebo hnilobnou vůní dechu pacientů. Toto onemocnění postihuje hrtan a dýchací cesty a v dnešní době se již téměř nevyskytuje. Neštovice, infekční onemocnění způsobené virem *Variola*, se projevuje horečkami, bolestmi hlavy a zad, zvracením a hnisavou vyrážkou po celém těle. Z otevřené vyrážky se line štiplavá, nasládlá vůně. *Salmonella typhi*, bakterie způsobující břišní tyfus, napadá střevní trakt a způsobuje horečky a gastroenteritidu. Pacienti mají často zatuchlý dech. Nebo žlutá zimnice, jejímž původcem je virus *yellow fever*, která způsobuje horečky a zvracení. V horších případech dochází také ke krvácení z úst a zažívacího traktu. Toto onemocnění pacientům často způsobuje specifickou vůni připomínající zápach z řeznictví (Shirasu & Touhara, 2011).

Ukazuje se, že i různá psychiatrická onemocnění mohou být spojeny se změnami tělesné vůně. Mezi nejčastěji zmiňované patří schizofrenie, ale evidence zde není zcela jednoznačná. Nejprve byla specifická vůně schizofrenních pacientů připisována kyselině trans-3-methyl-2-hexenové (TMHA) (Smith, 1969), což bylo ale později zpochybněno, neboť se ukázalo že tato kyselina se může vyskytovat i u jedinců bez schizofrenie (S. G. Gordon et al., 1973). TMHA kyselina tedy pravděpodobně nemůže být považována za spolehlivý znak schizofrenních pacientů. Přesto ale pozdější studie ukázaly, že se u nich vyskytuje ve vyšší koncentraci (Martinelli et al., 2005). Analýzou jejich dechu bylo také dále poukázáno na vyšší produkci sirouhlíku a pentanu, a i několik dalších těkavých látek by mohlo být

se schizofrenií spojováno (Phillips et al., 1993). Čím dál častěji se také ve spojitosti s ovlivňováním tělesné vůně spekuluje nad afektivními stavy jako je úzkost nebo deprese.

A nakonec, i některé typy rakoviny mohou pozměnit pacientovu typickou vůni. Při nádorových onemocněních se buňky organismu vymykají normálu a dochází k jejich nekontrolovanému růstu. Zasažené buňky vykazují určité metabolické změny (Sommerová et al., 2016). To může mít za následek produkci některých jiných molekul a následnou změnu tělesné vůně. Například studie z roku 1999 ukazuje, že hladina formaldehydu v takzvané 'headspace' moči (což je plyn nebo prázdný prostor nacházející se okolo moči (Clyne, 2013)) je oproti zdravým jedincům zřetelně zvýšená právě u pacientů s rakovinou močového měchýře nebo prostaty (Spaněl et al., 1999). Dalším příkladem může být několik specifických VOCs objevujících se v dechu pacienta s rakovinou plic. Jsou to například aceton, methyl, ethyl keton a n-propanol (S. M. Gordon, 1985).

3 Diagnostika

Čichová diagnostika je potenciaálně rychlejší a méně invazivnější nežli rutinně využívané diagnostické metody, které sestávají z celého souboru vyšetření. Lidská tělesná vůně ovlivněná probíhajícím onemocněním by tak mohla sloužit jako rychlý marker a díky tomu zajistit včasnou a vhodnou volbu léčby.

Studie v posledních dekádách se často zabývají diagnostikou za pomoci zvířat. Čich je pro celou řadu zvířat důležitým smyslem, který využívají při každodenních činnostech k získu informací o okolním prostředí a dalších jedincích (Jendryn, Twele, Meller, Osterhaus, et al., 2021). Tyto informace jim slouží při hledání potravy, rozpoznávání možného nebezpečí nebo třeba i při hledání vhodného partnera k rozmnožování (Kokocińska-Kusiak et al., 2021). Lidský čich nebývá považován za tak dobrý a v běžném životě důležitý jako ten zvířecí. I přes to, že se od ostatních savců náš čichový systém poněkud liší (má například méně funkčních genů pro čichové receptory než hlodavci), jeho neurobiologie a smyslové schopnosti jsou si podobné. I naše čichové schopnosti jsou tedy v mnohém vynikající a mohou nám pomoci získat řadu informací z našeho okolí. Výjimkou tak nejsou ani specifické vůně některých onemocnění (McGann, 2017). V neposlední řadě slouží k diagnostice různé technologické nástroje. Patří mezi ně plynová chromatografie (GC), plynová chromatografie a hmotnostní spektrometrie (GC-MS) nebo elektronické nosy (Kolk et al., 2010).

3.1. Diagnostika pomocí zvířat

Již delší dobu je zcela běžné využívání zvířecího čichu pro lidské potřeby. Jako asi nejznámější příklad můžeme uvést psy, kteří jsou díky svým mimořádným čichovým schopnostem cvičeni k detekci drog, bomb nebo i hledání pohřešovaných lidí a slouží často u policie, v armádě nebo při záchranářských

pracích. V poslední době však některé výzkumy poukazují také na možnost detekovat za pomoci zvířecího čichu různá onemocnění. Mezi ně patří například rakovina, tuberkulóza, některá infekční a bakteriální onemocnění nebo třeba i epilepsie. Ve studiích zabývajících se čichovou detekcí onemocnění, se využívají kromě psů také krysy, myši nebo třeba i komáři a mravenci.

3.1.1 Rakovina

Rakovina neboli nádorové onemocnění je stav, při kterém buňky vlastního těla začnou nekontrolovaně růst a vytvářet nádor. Vznik rakoviny pramení jak z genetických predispozicí, tak z vnějších faktorů, což jsou například různá záření, alkohol, cigaretový kouř nebo i některá infekční onemocnění. Rakovina patří mezi nejčastější příčiny úmrtí po celém světě. V roce 2020 v jejím důsledku zemřelo bezmála 10 milionů lidí. Je mnoho typů rakoviny, ale těmi nejběžnější jsou rakovina prsu, plic, tlustého střeva a konečníku a rakovina prostaty. Jedním z nejdůležitějších faktorů v boji s touto nemocí je její včasné odhalení a začátek léčení. Nemoc v časném stádiu lépe reaguje na nasazenou léčbu a je tak větší šance na uzdravení (WHO 2022).

Metabolické změny, odehrávající se v postižených buňkách, vedou ke vzniku specifických těkavých látek. Ty jsou důvodem, proč pacienti s rakovinou mohou vykazovat specifickou vůni. Ta by mohla být potencionálně vhodná pro snadnější a rychlejší detekci (Havlíček et al., 2017).

Psi schopni identifikovat rakovinu kůže, patřili k vůbec prvním případům využití zvířecího čichu k diagnostice onemocnění (Weetjens et al., 2009). Dodnes jsou psi nejpoužívanějšími zvířaty a většina studií se zabývá právě jejich výcvikem.

V roce 1989 byla vyslovena hypotéza, že by psi mohli být schopni na základě vůně rozeznat zhoubný nádor. Důvodem byl příběh ženy, která měla na levém stehně znamínko, později identifikované jako maligní melanom. Žena však navštívila lékaře jen díky tomu, že její pes neustále projevoval o její znaménko neobvyklý zájem. Ostatních znamének na těle si ale nevšímal (Williams & Pembroke, 1989). Na základě této zprávy vznikalo, a dodnes vzniká, mnoho studií zabývajících se tímto tématem a ukázalo se, že psi opravdu mohou identifikovat nejen nádorová onemocnění. Navíc jejich citlivost (schopnost správně rozpoznat jedince s onemocněním) a specificita (schopnost správně rozeznat jedince bez onemocnění) většinou dosahuje vysokých hodnot (Brooks et al., 2015; R. T. Gordon et al., 2008; Moser & McCulloch, 2010; Pickel et al., 2004; Pirrone & Albertini, 2017).

V dechu pacientů s rakovinou plic byly objeveny alkany, jejich deriváty a deriváty benzenů. Ty by mohly stát za jejich specifickou vůní (Phillips et al., 1999). V několika studiích byli psi vycvičeni k rozlišení vzorků dechu zdravých jedinců oproti těm s rakovinou. Specificita psů se pohybovala od 93 % do 99 % a citlivost od 71 % do 99 % (Ehmann et al., 2012; Guirao et al., 2019). Stejně tak u rakoviny prsu, byli psi schopni naučit se rozeznávat pozitivní od negativních vzorků dechu. Jejich celková specificita byla

98 % a citlivost 88 % (McCulloch et al., 2006). Bylo objeveno pět možných biomarkerů rakoviny prsu: 2-propanol, 2,3-dihydro-1-fenyl-4-quinazolinone, 1-phenyl-ethanone, heptanal a isopropyl myristate (Phillips et al., 2006).

Za vůní rakoviny močového měchýře a prostaty stojí pravděpodobně také několik specifických látek, objevených v moči pacientů s těmito typy rakovin. Jsou to etylbenzen, dodekanal, nonanoyl chlorid, 2-nonenal a 5-dimetyl-3-isoxazolon (Jobu et al., 2012). Opět bylo ukázáno, že k identifikaci lidí s rakovinou močového měchýře je možné vycvičit psy. Vůbec v první studii psi správně rozlišili pozitivní vzorky moči od negativních ve 41 % případů (Willis et al., 2004).

Studie Horvatha a kolegů (2008) zkoumala schopnost psů detekovat rakovinu vaječníků pomocí čichání vzorků nádorů. Výsledky ukazují specifickost 97,5 % a citlivost 100 %. Je pravděpodobné, že specifická vůně nádorů vaječníku se liší od vůní jiných gynekologických nádorů (například děložního čípku nebo vulvy). Psi dokázali detekovat rakovinu vaječníků také z krve (plazmy) testovaných pacientů. Jejich celková citlivost byla 100 % a specifickost 98 %. Tato studie předpokládá, že v krvi je přítomna stejná vůně jako ve vzorcích rakoviny vaječníků a bylo by tak možné krev využívat jako diagnostický materiál (Horvath et al., 2010).

Kolorektální karcinom je rakovina tlustého střeva a konečníku, která byla předmětem další studie. Vycvičen byl tentokrát jen jeden pes, který byl testován na vzorcích dechu a vodnaté stolice. Výsledky testování ukazují, že v případě dechu byla jeho specifickost 99 % a citlivost 91 %, u vzorků stolice specifickost 99 % a citlivost 97 % (Sonoda et al., 2011).

Všechny výše uvedené studie zkoumali, zda psi dokáží rozeznat pacienty s rakovinou oproti zdravým jedincům. Amundsen a kolegové (2014) se však rozhodli využít jejich schopnosti trochu jiným způsobem. Zaměřili se na schopnost psů naučit se rozpoznávat mezi pacienty s maligními a benigními nádory. Konkrétně zkoumali rakovinu plic a k výcviku a testům používali vzorky dechu a moči. Během výcviku psi dokázali identifikovat mezi zdravými jedinci a pacienty s rakovinou s 99 % přesností. V následných testech se však ukázalo, že rozeznat zhoubný nebo nezhojný nádor již s takovou přesností nedokážou. Výsledky psů pro vzorky dechu se pohybovaly s citlivostí od 56 % do 76 % a specifickostí od 8,3 % do 33,3 %.

Přestože v tématu diagnostiky na základě lidské tělesné vůně dominují především psi, existuje i pár studií zaměřujících se na jiná zvířata, která jsou také schopna naučit se pomocí vůně identifikovat některá onemocnění. Například myši jsou schopné rozlišovat rakovinu ze vzorků moči (Kokocinska-Kusiak et al., 2020; T. Sato et al., 2017). Ve studii Sata a kolegů (2017) dokázali testované myši z vůně moči pacientů s rakovinou močového měchýře rozlišit mezi těmi před a po transuretrální resekci (operační postup pro diagnostiku a léčbu nádorů močového měchýře) s až 100 % úspěšností. V jiné

studii zase zjistili, že samice i samci myši mohou být vycvičeni k rozlišování moči zdravých myší od moči myší s melanomem. Moč nemocných myší dokázali identifikovat dokonce i v nejranějších stádiích, kdy nádor ještě nebyl viditelný. Pravděpodobnost, že myši identifikují rakovinné vzorky moči, myši s viditelným i ještě neviditelným nádorem, dosáhla po výcviku 82 % (Kokocinska-Kusiak et al., 2020).

V nedávné studii došlo k objevení, že rakovinu, pomocí organických těkavých látek, dokáží detekovat také mravenci, konkrétně druh *Formica fusca*. Mravenci byli schopni detekovat, na základě vůně buňky v médiu, těkavé organické látky vzorků s rakovinou oproti vzorkům bez rakoviny a ve třetím kroku také rozlišit dva různé rakovinné vzorky od sebe. Mravenců je k dispozici velké množství a ukázalo se, že jsou z hlediska detekce rovnocenní psům. Doba jejich výcviku je ale mnohonásobně kratší (průměrně 30 minut) a náklady výcviku a testování jsou daleko nižší (Piqueret et al., 2022). Navíc lze mravence použít více než jednou, než dojde k vymizení reakce jsou schopni absolvovat až devět testů (Piqueret et al., 2019). Mravenci tak představují účinnou, rychlou a levnou detekční metodu rakovinových buněk.

3.1.2 Infekční onemocnění

Infekční onemocnění jsou dalším příkladem, u kterých by se dala uplatnit diagnostika s pomocí čichu zvířat. Interakce mezi hostitelem a patogenem totiž způsobuje produkci mnoha různých těkavých látek. Ty jsou poté uvolňovány v dechu, potu, vaginálních tekutinách, moči nebo výkalech nakažených jedinců a dávají vznik jejich specifickým vůním.

Clostridium difficile je grampozitivní bakterie tvořící spory a produkující toxiny. Mezi lidmi se přenáší fekálně-orální cestou. V dnešní době je tato bakterie významným střevním patogenem a její rozšíření je celosvětové. *C. difficile* kolonizuje tlusté střevo a jeho toxiny mohou způsobovat průjemy a kolitidu (Leffler & Lamont, 2015). Ukázalo se, že psi jsou schopni detekovat bakterii *C. difficile* ze vzorků stolice (Bryce et al., 2017) a stačí jim k tomu pouze vzduch v okolí vzorku. Vzhledem k tomu, že detekce je velmi rychlá (psi mohou určit infekci za méně než 10 minut), představuje tato metoda velmi efektivní způsob diagnostiky (Bomers et al., 2012, 2014).

Další infekcí, již je možné diagnostikovat s pomocí psů, je infekce močových cest (Maurer et al., 2016). Pod pojmem infekce močových cest se skrývá mnoho druhů infekcí postihující jakékoli části močového traktu. Tedy ledviny, močovody, močový měchýř a/nebo močovou trubici (Tan & Chlebicki, 2016). Je to jedna z nejčastějších infekcí postihující ženy ve všech věkových kategoriích (Czajkowski et al., 2021). To je dáno především anatomíí jejich dolních močových cest, které jsou relativně krátké, čímž se zkracuje vzdálenost pro vniknutí bakterií dovnitř těla. Také jsou močové cesty položeny blízko konečníku, odkud se mohou přenášet bakterie *Escherichia coli*, *Enterococcus fecalis* a druhy rodu *Streptococcus*, které jejich infekci mohou způsobit (Czajkowski et al., 2021). Mezi další bakterie patří například *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*,

Klebsiella pneumoniae a *Candida*. Při včasné identifikaci je infekce snadno léčitelná, v opačném případě však může být až život ohrožující. Závažný zdravotní problém může způsobovat především starším lidem nebo pacientům s neurologickými potížemi. U těchto skupin je totiž často složité tyto problémy diagnostikovat (Maurer et al., 2016).

Dalším infekčním onemocněním je malárie, jedna z nejnámějších a nejstarších nemocí. Malárie je způsobována prvky rodu *Plasmodium* a mezi lidmi přenášena samičkami komárů rodu *Anopheles*. Mezi hostitele patří kromě lidí také plazi, ptáci, hlodavci a opice. Druhy *Plasmodia* jsou specifické pro každého hostitele a přenašeče. U lidí jsou to především čtyři druhy, a to *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* a *P. malariae*. I přes to, že malárie již byla na mnoha místech vymýcena, zůstává tato nemoc ve většině tropů a subtropů stálým ekonomickým, sociálním a zdravotním problémem. Je léčitelná, pokud je však diagnostikována a léčena příliš pozdě, může být až smrtelná. Mezi běžné diagnostické metody patří mikroskopické vyšetření z krevního nátěru, imunochromatografické testy k detekci antigenů malárie nebo PCR detekce ze vzorků krve (Tantular, 2010).

Některé studie objevily, že infekce *Plasmodiem* může způsobovat změnu tělesné vůně infikovaného jedince. Konkrétně je to zvýšená produkce aldehydů ve vůni kůže, což je atraktivní pro samičky komárů a vede tak k většímu počtu kontaktů s hostitelem a k zvýšenému přenosu parazita. V několika studiích byli pozorováni komáři více přitahováni k dětem nakaženým malárií, a naopak, po nasazení antimalarické léčby, k nim byli přitahováni méně (Busula, Bousema, et al., 2017; Busula, Verhulst, et al., 2017; Lacroix et al., 2005; Robinson et al., 2018). V roce 2019 proběhla v Gambii studie ve které byli testováni na detekci malárie dva psi. Těm byly předkládány vzorky vůní z chodidel dětí trpících malárií. Citlivost testovaných psů se pohybovala od 70 % do 90,3 % a specifická od 90,3 % do 91 %. Po vyřazení 4 vzorků, obsahující pouze pohlavní formy *Plasmodie* (které měly asi 100 x nižší hustotu než formy asexuální) byla citlivost pro prvního psa 76,9 % a pro druhého 90,3 % (Guest, 2019). Tyto studie ukazují, že i malárie může měnit tělesnou vůni jedince a její specifická vůně by tak potencionálně mohla sloužit jako dobrý nástroj při neinvazivní diagnostice tohoto onemocnění.

Tuberkulóza je dalším infekčním onemocněním, na kterém probíhá testování diagnostických zvířat, tentokrát krys. Tuberkulóza je onemocnění způsobené bacilem *Mycobacterium tuberculosis*. Šíří se kapénkově a nejčastěji postihuje plíce (WHO, 2021). Podle Světové zdravotnické organizace (WHO – z anglického World Health Organization) zemřelo na tuberkulózu v roce 2022 1.3 milionu lidí. To dělá z této nemoci celosvětově 13. nejčastější příčinu úmrtí. Po Covidu-19 je to také druhá nejčastější příčina úmrtí na infekční onemocnění (WHO 2023).

Mykobakterie a následný oxidativní stres, zapříčiněný jejich aktivitou v organismu, vedou k tvorbě specifických těkavých sloučenin. Těch bylo objeveno více než 100, mezi nejčastější však patřily deriváty benzenu, naftalenu a alkanů (Phillips et al., 2007). Bylo zjištěno, že tyto látky jsou potencionálně

detekovatelné krysami. V jedné ze studií, testujících tuto hypotézu, byly africké krysy obrovské (*Cricetomys gambianus*) schopny detekovat tuberkulózu ze vzorků lidských hlenů s citlivostí až 100 %. V těchto vzorcích navíc nebyla tuberkulóza dříve detekována pomocí tzv. sputum smear mikroskopie, což je nejpoužívanější rozpoznávací metoda tuberkulózy ve Východní Africe (Weetjens et al., 2009). I novější studie ukazují zajímavé výsledky krys diagnostikující tuberkulózu (Mulder et al., 2017; Reither et al., 2015). Vycvičené krysy však nespĺňují nynější požadavky Světové zdravotnické organizace jako samostatná diagnostická metoda. I přes to, získané výsledky ukazují, že jejich použití k detekci tuberkulózy je minimálně stejně citlivá metoda jako smear mikroskopie. Využití krys je navíc relativně levné a rychlé a je tak vhodné především v zemích s omezenými zdroji a s vysokým množstvím vzorků (Kanaan et al., 2021).

Pandemie Covidu-19 se stala jedním z významných zdravotních problémů tohoto století. Je to virové onemocnění způsobené koronavirem SRS-CoV-2 (Ciotti et al., 2020). První zmínky o Covidu-19 pocházejí z prosince roku 2019 a již v únoru roku 2020 bylo toto onemocnění prohlášeno mezinárodní organizací WHO za globální pandemii (Sakr et al., 2022).

Šíření tohoto nového respiračního onemocnění bylo velmi rychlé. Pro zabránění dalšího šíření a pro možnou kontrolu vzniklé pandemie, bylo nutné najít časově nenáročnou a spolehlivou metodu detekce. Pro mnoho zemí bylo ekonomicky velice náročné zavést rozšířené detekční metody, jako jsou PCR a antigenní testy. Nalezení levnější a dostupnější alternativy by tak představovalo značnou pomoc. Jelikož VOCs Covidu-19 mohou způsobovat specifickou vůni, přišel v potaz výcvik psů. Jejich využití se jeví jako rychlá a ekonomicky efektivní metoda detekce.

V návaznosti na tyto informace vzniklo několik studií, zkoumajících schopnost a přínos psů vycvičených pro detekci Covidu-19. Jejich testování probíhalo na vzorcích potu, kůže, dechu, slin nebo moči a výsledky ukazují, že vycvičení psi jsou schopni detekovat pacienty s vysokou přesností. Například celková průměrná detekce dosahovala v jedné studii 94 % (Jendry et al., 2020) a v dalších 83 % až 100 % (Grandjean, Sarkis, Tourtier, et al., 2020) a 76 % až 100 % (Grandjean, Sarkis, Lecoq-Julien, et al., 2020). V doposud nejnovější dostupné studii se citlivost testovacích psů pohybovala od 82 % do 94 % a specifita od 76 % do 92 % (Guest et al., 2022). Psi také dokážou ve většině případů identifikovat i pacienty zcela bez, nebo jen s mírnými příznaky. Využití detekčních psů pro identifikaci tak představuje rychlý, neinvazivní a zároveň spolehlivý způsob, který by zároveň umožnil pomoci vyšetřit vysoký počet lidí najednou (Grandjean, Sarkis, Lecoq-Julien, et al., 2020; Grandjean, Sarkis, Tourtier, et al., 2020; Jendry et al., 2020, 2021). Ovšem ukázalo se, že náklady na výcvik, převoz a další náležitosti spojené s touto metodou se pohybují ve vysokých částkách, což je jeden z hlavních důvodů, proč se schopností detekčních psů nakonec nevyužilo. Pro jejich zapojení by bylo potřeba vypracovat jasný plán ideálního hospodárneho využití (Otto et al., 2023).

3.1.3 Další onemocnění

K dalším zkoumaným nemocem v oblasti diagnostiky zvířecím čichem je například i cukrovka nebo epilepsie. U cukrovky stojí za změnou tělesné vůně pacientů zejména aceton shromažďující se v jejich krvi a následně ovlivňující jejich dech a moč. Epileptické záchvaty pravděpodobně doprovází výskyt menthonu, upoutávající pozornost psů.

Cukrovka neboli diabetes, je souhrnný název pro skupinu autoimunitních, metabolických a genetických onemocněních. Tato onemocnění se projevují poruchou metabolismu sacharidů. Dochází k nedostatečné produkci inzulínu, což je hormon produkován slinivkou břišní, který je zodpovědný za transport glukózy. Cukrovku dělíme na 2 základní typy, diabetes I. typu a diabetes II. typu. Při cukrovce I. typu dochází k destrukci beta buněk slinivky břišní vlastním imunitním systémem. To má za následek absolutní nedostatek inzulínu. Při cukrovce II. typu je inzulín produkován, avšak tělo pacienta je na něj v různých stupních rezistentní (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

Absence inzulínu při cukrovce I. typu způsobuje, že se glukóza hromadí v krvi a je následně vylučována močí. Protože glukóza je za normálních okolností naším hlavním zdrojem energie, buňky musí při její absenci využít jiných zdrojů. Začnou tedy spalovat mastné kyseliny. Při katabolismu mastných kyselin však jako vedlejší látky vznikají ketony, které způsobují ketoacidózu krve. Tyto ketony jsou pak vylučovány v moči a dechu pacienta, a díky přítomnému acetonu mají na svědomí jejich sladkou, ovocnou vůni (Egan & Dinneen, 2014; Shirasu & Touhara, 2011).

Častou komplikací pacientů s cukrovkou, kteří užívají k léčbě inzulín, je hypoglykémie. Hypoglykémie je stav, kdy koncentrace glukózy v krvi klesne pod obvyklou normální hladinu (O'Connor et al., 2008) a tento stav může být až život ohrožující (Amiel, 2021). Samokontrola koncentrace glukózy probíhá nejčastěji měřením z krve. Ta se odebírá z prstu a hladiny glukózy jsou vyhodnocovány glukometrem. Hledání neinvazivních metod by přinesl možný bezbolestný způsob každodennímu rituálu pacientů s diabetem (Pickup, 2000). Mezi zkoumané, neinvazivní metody patří infračervená spektroskopie, technologie změny rozptylu světla v tkáních nebo fotoakustická spektroskopie (Pickup et al., 1999). Bylo také zaznamenáno několik případů psů, kteří dokázali rozeznat hypoglykemický záchvat ještě před tím, než jejich páníček pocítil jakékoli příznaky. Toto rozpoznání bylo doprovázeno změnou v jejich chování, například schovávání se, sklíčenost, štěkání nebo škrábání na dveře, v jednom případě fenka dokonce svoji paničku budila ze spaní anebo ji nechtěla pustit z domu. To ukazuje, že psi by mohli sloužit jako další potencionální nástroj při detekci (M. Chen et al., 2000). Jedna z mála dostupných studií ukazuje, že vycvičení psi opravdu dokážou spolehlivě upozornit na změny hladiny cukru v krvi. Většině účastníkům studie se snížil počet nečekaných epizod a potřeby výjezdů záchranářů. Uváděli pořízení psa jako velmi užitečnou pomoc k větší nezávislosti v životě. Ačkoli ze studie jasně nevyplývá,

na co psi při zvýšení nebo snížení hladiny cukru v krvi reagují, nejpravděpodobnějším vysvětlením se zdá být právě vůně pacienta. Toto vysvětlení se udává především z důvodu, že psi vykazují varovné chování i v době, kdy pacient spí, a tudíž nevydává žádné jiné signály. Mimo to někteří účastníci také uváděli, že psi dokázali reagovat i když se zrovna nacházeli v jiném pokoji (Rooney et al., 2013).

Epilepsie je jedním z nejčastějších onemocnění mozku, kterým trpí více než 70 milionů lidí na celém světě. Tato nemoc je charakterizována epileptickými záchvaty s variabilními projevy a její výskyt je silně ovlivněn genetickou predispozicí (Thijs et al., 2019). Epileptické záchvaty jsou epizody abnormální funkce mozkové aktivity, což se může projevovat dočasnou změnou vědomí, chování, hybnosti nebo citlivosti (de Bruijn et al., 2021). Nepředvídatelnost epileptických záchvatů je hlavním důvodem úmrtnosti. Z výzkumů však vychází, že epileptické záchvaty nepřicházejí náhle, ale vyvíjejí se i několik hodin před projevem klinických příznaků. To znamená, že přicházející záchvat by mohl být předvídatelný (Witte et al., 2003). Potencionální látkou, která by mohla ovlivňovat tělesnou vůni pacientů s epilepsií, je menthon, monocyklický keton, který patří mezi monoterpeny a vyskytuje se v přírodě ve vyšších rostlinách (Davis, 2017). Možné využití psa k detekci nástupu epileptického záchvatu pomocí pacientovy vůně, by představovalo výhodu v jejich předvídatelnosti a dávalo tak dostatek času k převzetí kontroly nad situací. To by mohlo vést ke zlepšení kvality pacientova života a také k redukci různých zranění, způsobených právě během nečekaných záchvatů. Ukázalo se, že psi opravdu dokážou správně identifikovat vůni pacientů s přicházejícím epileptickým záchvatem oproti vůni pacientů bez záchvatu. Jejich celková citlivost se pohybovala od 67 % do 100 % a specificita od 95 % do 100 %. I přes tyto slibné výsledky jsou nicméně další navazující studie nezbytné (Catala et al., 2019).

3.2 Diagnostika pomocí lidského čichu

Jak již bylo zmíněno v podkapitole 2.4, v průběhu lidské historie bylo pozorováno, že některé změny zdravotního stavu souvisejí se změnami tělesné vůně pacienta. Například řecký lékař Hippokrates spojoval s určitými onemocněními specifické vůně moči, dechu a hlenu (Adams, 1994, podle Shirasu and Touhara, 2011 str. 1). Tuto spojitost si uvědomovali také Galen nebo Avicenna a i další lékaři starověku. Například břišní tyfus je spojován s vůní podobnou pečenému chlebu, vaginální infekce s rybí/sýrovou vůní, trimethylaminurie způsobuje pacientům neustále přítomnou vůni rozkládající se ryby nebo izovalerová acidurie s močí s vůní podobnou zpoteným nohám (Havlíček et al., 2017).

I když zatím není mnoho studií zabývajících se tématem diagnostiky s pomocí lidského čichu, bylo ukázáno, že někteří jedinci mohou cítit specifické vůně určitých onemocnění. Jedním z nich je například Parkinsonova choroba. Parkinsonova choroba je progresivní, neurodegenerativní onemocnění (Trivedi et al., 2019). Má velké množství různých projevů. Mezi motorické příznaky patří například

zpomalenost, svalová ztuhlost, třes nebo celková porucha rovnováhy. Mezi nemotorické pak změny nálad (nejčastěji deprese), problémy s močením nebo poruchy spánku (Davie, 2008).

Bylo zjištěno, že Parkinsonova choroba je spojována s nepříjemnou, pižmovou vůní. Upozornění na tuto skutečnost přinesla Joy Milne, zdravotní sestra, jejíž manžel právě tímto onemocněním trpěl. Joy cítila změnu ve vůni svého manžela již několik let před tím, než byl skutečně diagnostikován. Když se později se svým mužem účastnila akcí na podporu lidí s Parkinsonovou chorobou, zjistila že manželovu nepříjemnou vůni cítí i z ostatních přítomných pacientů. Joy tak později souhlasila, že se zúčastní pilotní studie, kde testovali její čichové schopnosti v rozpoznávání pacientů s Parkinsonovou chorobou. Její úspěšnost byla 100 %. Specifickou vůni Joy identifikovala v oblastech zad, tedy v oblastech s vysokou produkcí kožního mazu a nikoli v potu v axilárních oblastech, jak bylo původně předpokládáno. Zjistilo se, že její neobvyklý čich, však zřejmě není zcela jedinečný. Poté co média tento příběh zveřejnila, ozvalo se několik dalších lidí, kteří tyto závěry potvrdili (Morgan, 2016). Za odlišnou vůni pacientů s Parkinsonovou chorobou pravděpodobně můžou především čtyři těkavé látky, kyselina hippurová, perillaldehyd, ikosan a oktadekanal. Tyto látky byly objeveny ve studii využívající k detekci právě čich Joy Milne a zároveň technologickou analýzu TD-GC-MS (tepelná desorpce–plynová chromatografie–hmotnostní spektrometrie, z anglického thermal desorption–gas chromatography–mass spectrometry) (Trivedi et al., 2019).

3.3 Diagnostika pomocí chemických analýz

V poslední době vidíme značný pokrok ve vývoji analytických metod. Existují různé moderní technologie, schopné identifikovat specifické VOCs některých nemocí. Je to plynová chromatografie (GC), plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (GC-MS), hmotnostní spektrometrie v proudové trubici s vybranými ionty (SIFT-MS) nebo hmotnostní spektrometrie s přenosem protonů (PTR-MS) (da Costa & De Martinis, 2020). Umožňují získávat výsledky s vysokou spolehlivostí a jsou proto při zkoumání chemického složení tělesné vůně důležitým pomocníkem.

Technologie fungují tak, že od sebe nejdříve oddělují složky přítomné směsi pomocí plynové chromatografie a ty následně analyzují pomocí detektoru. Tím může být plynový senzor, systém hmotnostní spektrometrie nebo iontová mobilní spektrometrie. Všechny tyto přístroje jsou velmi spolehlivé, ale nejsou vhodné pro rychlé analýzy. Proto jejich použití není příliš vhodné v běžných podmínkách, jako třeba doma nebo u doktora. Z tohoto důvodu je v posledních letech snaha o vynalezení menších a rychlejších detekčních přístrojů. Jedním z nich je například miniaturní přenosná GC-MS technologie. Ta představuje zajímavou terénní alternativu pro běžné laboratorní analýzy, i přes to, že je poněkud méně citlivá (Poirier et al., 2021).

Elektronické nosy jsou další variantou. Identifikují VOCs ze získaných vzorků vůní tím, že ji porovnávají s již známým vzorcem. VOCs jsou nejprve přeneseny přes senzor, preprocesor, a nakonec do softwaru analyzujícího data kde jsou porovnávány s již existujícími známými vzorci (Brooks et al., 2015).

Arasaradnam a kolegové (2011) zkoumali schopnost elektronického nosu identifikovat a oddělovat mezi gastrointestinálním (týkající se žaludku a střev) a metabolickým onemocněním ze vzorku moči. Také porovnávaly rozdíly mezi elektronickýmnosem a hmotnostní spektrometrií. Oba nástroje dosáhly stejných výsledků a identifikovaly různé skupiny nemocných. Elektronický nos byl však mnohem rychlejší, jeho identifikace trvala hodinu a půl, kdežto hmotnostní spektrometrii to zabralo hodiny čtyři. Navíc, pro elektronický nos byl použit mnohem levnější roztok.

V jedné studii analyzovaly pomocí elektronického nosu dech pacientů s pneumokoniózou a dech zdravých jedinců. Pneumokoniózy je skupina respiračních onemocnění způsobena vdechováním vzduchu s různými minerálními částicemi (Balmes et al., 2003). Během testování dosáhl elektronický nos citlivosti 66,7 % a specifity 71,4 %. Jeho přesnost byla 70 %. Tyto výsledky ukazují elektronický nos jako potenciálně spolehlivý diagnostický nástroj pro detekci tohoto onemocnění (Yang et al., 2017).

Artritida je zánětlivé imunitní onemocnění, které postihuje hlavně klouby. Příčina jejího vzniku není zcela jasná, ale její rozvoj je připisován pravděpodobně genetickým vlivům a faktorům jako třeba kouření nebo obezita (De Hair et al., 2013). Brekelmans a kolegové (2016) zkoumali možnost využít elektronický nos jako diagnostický nástroj k rozlišení dechu mezi pacienty s revmatoidní artritidou (RA) a psoriatickou artritidou (PsA) oproti kontrolám od zdravých jedinců. Dech pacientů s RA oproti zdravým kontrolám byl identifikován s celkovou přesností 71 %, citlivostí 76 % a specivitou 67 %. U dechu pacientů s PsA byla celková přesnost 69 %, citlivost 72 % a specifita 71 %.

Tyto výsledky ukazují, že použití elektronických nosů pro diagnostiku některých onemocnění je vcelku úspěšné a přináší výsledky v reálném čase. Jejich použití je navíc cenově přístupné a náklady na provoz a údržbu jsou také nízké (Wilson, 2018). Zaměřit se proto tedy na jejich další výzkum by bylo pro neinvazivní diagnostiku nemocí velmi přínosné.

4 Výcvik zvířat využívaných k diagnostice onemocnění

Ve většině studií probíhá výcvik zvířat využívaných k diagnostice onemocnění metodou operantního podmiňování a je založen na postupném učení a identifikování vůně (Hackner & Pleil, 2017). Délka výcviku se pohybuje od několika týdnů (McCulloch et al., 2006) až po několik let (Sonoda et al., 2011). Některé výcviky zahrnují jednu sešlost týdně a některé pořádají sešlosti každý den, někdy i více než jednou (Bauer et al., 2022).

Metoda operantního učení funguje tak, že jsou zvířata odměňována za reakci na pozitivní vzorky, a to v podobě oblíbeného pamlsku nebo hračky. Naopak reakce na negativní vzorky nejsou nijak odměněny a posilovány. Tím dochází k učení zvířat odhalovat danou chorobu (Edwards et al., 2017). Přerušované posilování, kdy zvířata nejsou odměněna po každé správné reakci, vytváří ve zvířatech vzorce chování, které pak přetrvávají, i když posilování již nepřichází (Nevin, 2012).

Výcvik probíhá většinou ve speciálně připravené místnosti, určené právě a pouze k těmto účelům, ve které mohou platit určitá pravidla jako například zákaz jídla nebo vstup jiných než určených osob (Ehmann et al., 2012; Maurer et al., 2016). Zvířata jsou často nejprve učena rozeznat jednu vůni daného onemocnění a poté se učí rozeznávat mezi pozitivními a negativními kontrolními vzorky. Vzorky bývají uloženy v různých nádobách a rozmístěny náhodně po místnosti. Většinou se pracuje s jedním pozitivním vzorkem oproti několika kontrolám. Zvířata mají přidělena své cvičitele, většinou profesionální a certifikované (R. T. Gordon et al., 2008), kteří s nimi navazují kontakt (Weetjens et al., 2009).

Způsob tréninku může značně ovlivnit schopnost zvířete identifikovat vůně. V nedávné studii byly porovnávány dvě různé metody výcviku a také jejich spojení. Sekvenční trénink, ve kterém se trénuje jedna vůně po druhé a složený trénink, kdy výcvik probíhá na obou vůních dohromady jako jeden podnět. Při spojení těchto dvou metod, tedy tzv. smíšeném tréninku, byly předkládány obě vůně během jednoho sezení najednou, ale jako dva samostatné podněty. Výsledky ukazují, že složený trénink, s mírou detekce 51 %, je více efektivní než trénink sekvenční, který dosáhl míry detekce jen 32 %. Ovšem nejúspěšnější se ukázal trénink smíšený. Ten dosáhl míry detekce 74 %, což naznačuje, že by mohl být nejefektivnější metodou výcviku detekčních zvířat (Keep et al., 2021).

Jako zdroj vůně se nejčastěji používá moč a dech, dále sliny, sekrety kůže, stolice nebo stěry z různých částí těla. Postup sběru a podávání vzorků bývá různý. Používají se skleněné trubičky (Ehmann et al., 2012), trubičky z PVC (Pickel et al., 2004), speciální kontejnery (Weetjens et al., 2009), zavařovací sklenice (R. T. Gordon et al., 2008), boxy s otvory (Maurer et al., 2016), hadry (Horvath et al., 2008), vatové polštářky (Amundsen et al., 2014) nebo dokonce automatizovaný přístroj (Crawford et al., 2022). Někdy také zvířata čichala přímo k částem skutečného nádoru (Amundsen et al., 2014).

Zvířata jsou učena různým způsobům diskriminace požadovaného vzorku. Někteří psi si mají například před správný vzorek sednout (Maurer et al., 2016) nebo lehnout (Ehmann et al., 2012), jiní zůstávají před vzorkem stát (Amundsen et al., 2014). V dalších studiích se za správné označení považovalo, pokud pes očichával box s pozitivním vzorkem nebo v jeho blízkosti zaškrábal předními končetinami (Horvath et al., 2010). Africké krysy obrovské (*Cricetomys gambianus*), detekující tuberkulózu byly vycvičeny k označení pozitivního vzorku tím, že ponechali svůj čumák 5 sekund přiložený k otvoru

ve speciálně připravené kleci, pod kterou se vzorky nacházely, a naopak otvor s negativním vzorkem po rychlém očichání ignorovaly (Weetjens et al., 2009).

Pro zkoumání preferencí myši nebo krys se často využívá takzvaného Y maze testu (česky Y bludiště) (Kavaliers & Colwell, 1995; T. Sato et al., 2017). Ten se používá k posuzování chování testovaných zvířat a pro studium jejich prostorového učení a paměti. Hlodavci jsou vloženi do bludiště, který má tvar písmene Y a skládá se tedy ze tří ramen (Kraeuter et al., 2019). V těchto ramenech se vyskytují testované vzorky a sleduje se, do jakého místa mají zvířata větší nebo menší preferenci se uchýlit. Tímto způsobem se za pomoci různých odměn mohou myši také trénovat k chtěné preferenci určitého vzorku. Například ve studii Sata a kolegů (2017) nebyla cvičeným myším, po dobu jednoho dne před testováním, podávána žádná voda. Během testů pak u správného pozitivního vzorku byl dostupný přísun vody, a naopak u vzorků negativních jim byl k vodě přístup odepřen, čímž se zajistilo, že se myši naučily preferovat vybrané vzorky.

V lékařské praxi se běžně využívají kontroly věku, pohlaví nebo určitých návyků vyšetřovaných lidí, které by mohly ovlivnit výsledky. Při práci se zvířaty je tyto faktory také nutno zohlednit, a kromě těchto i mnohé další. Důležitý je například rozdílný čas sběru vzorků, rozdílná místa sběru vzorků, nebo i jiný pracovník, který má na starost jejich odběry (Edwards et al., 2017).

Psi umí velmi dobře vnímat lidské komunikační signály, jako je orientace těla, emoce nebo určité pohyby (Ruffman & Morris-Trainor, 2011). Protože všechny tyto signály by mohly sloužit psům jako nápovědy při identifikaci správných vzorků, je na snaze tento faktor nějak ve studiích zohlednit. Používají se proto tzv. zaslepené testy, které přináší vcelku dobré řešení. Zaslepeným testem označujeme situaci, kdy v místnosti během výcviku nebo testování zvířete, není přítomen nikdo, kdo by znal povahu nebo polohu správného cílového vzorku. Tím se zabrání nechtěným podvědomým náznakům, které by pes mohl rozpoznat a mohly by tak ovlivnit jeho detekci a následné výsledky studie. V jedné studii rozdělili zaslepené testy na dva nejčastější způsoby jejich využití. První způsob označili jako *zaslepené podmínky*. Tím označili situace, kdy psovod testovaného psa, který se s ním nacházel v testovací místnosti, neměl informace ohledně přítomných vzorků, ale tyto informace měl pozorovatel, který se tam s nimi také nacházel. Druhý způsob označili jako *dvojitě zaslepené podmínky*, a ten popisoval testování, kdy informace o testovaných vzorcích neznal ani psovod ani pozorovatel. V tomto případě však musel být ještě někdo třetí, kdo informace o vzorcích měl a dokázal tak vyhodnotit správnost detekce. Musel být buďto dobře schovaný někde v místnosti anebo situaci pozorovat mimo místnost, v tom případě ale musela být ještě vymyšlena možnost, jak následně podat zpětnou vazbu, aby mohl psovod v případě potřeby své zvíře odměnit (Bauër et al., 2022). Další z

možností zaslepeného testování je zkonstruovat přístroj, který pozitivní identifikaci zvířete a jeho následného odměnění zvládne sám (Mahoney et al., 2014).

Informace o vzorcích a tréninkových procesech jednotlivých studií jsou často nedostatečně popsány a někdy chybí úplně. Například Bomers a kolegové (2012) prováděli ve své studii výcvik nejprve na izolovaných toxigenních kmenech *C. difficile* a až později přešli k tréninku na vzorcích stolice. Tento postup však ve studii nebyl zhodnocen a není tedy jasné, zda to, že trénování začalo na izolovaných těkavých látkách, mělo nějaký vliv na následný trénink se vzorky přímo od pacientů (Edwards et al., 2017).

Neexistují žádné standardizované metody výcviku zvířat (Walczak et al., 2012). Detailnější sdílení postupů studií by mohlo vést k odhalení všech jejich různých limitů ale i kvalit, a to by pak mohlo být nápomocné ve vývoji standardizace výcviku a testování detekčních zvířat.

5 Limitace využití zvířat k diagnostice

Diagnostika onemocnění podle tělesné vůně pomocí zvířat je jistě velmi zajímavá a potenciale výhodná neinvazivní metoda. I když z výše zmíněných studií vyplývá, že je tento způsob poměrně spolehlivý, je zajisté zapotřebí mnoha dalších výzkumů, které by tato tvrzení potvrdily. Zároveň také různé studie dospívají k různým výsledkům, což může být způsobeno jejich odlišnými metodologickými přístupy. To jsou například různé způsoby sbírání a skladování vzorků, množství vzorků a jejich zdroje a v neposlední řadě pak také způsoby výcviku a testování účastníků se zvířat.

I přes obecně dobré výsledky zvířat, některé studie mají velké nedostatky, které mohly výsledky potenciale ovlivnit.

Mezi tyto nedostatky patří například to, že pracují s nevhodně vybranou skupinou testovaných lidí. V jedné studii například byli zahrnuti pouze pacienti s diagnostikovaným nádorem nebo s podezřením na něj, což mohlo vést ke zkresleným výsledkům (Pickel et al., 2004). V jiné studii byli jako kontrola použiti pouze zdraví jedinci. Dobrovolníci s jiným, nenádorovým onemocněním (například bronchitida nebo emfyzém), byli vyřazeni. Psi tudíž nemuseli nutně reagovat jen na vůni samotné rakoviny, ale na vůně možných infekcí nebo zánětů, které jsou s rakovinou spojeny a které se nevyskytují v kontrolních vzorcích zdravých jedinců (McCulloch et al., 2006).

Dalším důležitým bodem v přípravě studií by měl být dostatečný počet vzorků a jejich jednorázové použití. V případě malého množství vzorků mohou být totiž výsledky psů ovlivněny a nadhodnoceny (Button et al., 2013). Pokud dochází během tréninku a testování k opakovanému použití stále stejných vzorků je možné, že identifikace zvířat bude značně zkreslená. Psi jsou totiž schopni detekovat

a zapamatovat si vůni konkrétní osoby, a tedy i konkrétních vzorků jejich vůní (Marchal et al., 2016). To byl příklad studie Ellikera a kolegů (2014), která nevyklučuje, že jejich testovací psi si zapamatovali individuální vůně vzorků podávaných během výcviku. Namísto rozpoznání specifické vůně rakoviny prostaty, tak mohli během testování identifikovat právě již naučené vůně. Také při opakovaném použití vzorků může docházet ke změnám jejich vlastností, například ke změně intenzity jejich vůně (Lenochova et al., 2008).

Ovšem i různé typy vzorků se zdají mít možný dopad na kvalitu výsledků. V případě, kdy byly pro trénink a testování použity vysušené i tekuté vzorky moči, úspěšnost detekce se značně lišila. Pro tekuté vzorky byla 50 %, kdežto pro vzorky vysušené jen 22 % (Willis et al., 2004). To ukazuje na možnou ztrátu některých těkavých organických látek během procesu sušení (Moser & McCulloch, 2010). Ve studiích se také objevují různé techniky skladování vzorků. Odlišné teploty skladování se pohybují od -80 °C (Horvath et al., 2008, 2010) až po pokojové teploty (Amundsen et al., 2014; Ehmann et al., 2012). To všechno může mít velký vliv na konečné výsledky a pro zajištění nejlepší kvality vzorků.

Jak již bylo zmíněno výše, lidská tělesná vůně je především genetického původu a je značně individuální pro každého jedince. Zároveň je ale ovlivňována mnoha dalšími vnitřními i vnějšími faktory. To může být pro studie další z překážek stěžující vyhodnocování výsledků. Vůně pacientů totiž může být ovlivněna nejen samotným onemocněním, ale také díky změnám životního stylu v jeho důsledku. Často se pacientovi například může změnit složení jídelníčku nebo jeho osobní hygiena a zároveň vůni mohou ovlivnit nasazené léky nebo změna nálady. Konkrétně například kouření negativně ovlivnilo výsledky studie Walczaka a kolegů (2009, podle Pirrone and Albertini, 2017 str. 20). U vzorků dechu získaných od participantů, kteří byli kuřáci, se objevoval nižší poměr šancí na správnou detekci. To se ale neslučuje s jinou studií, kde vliv kouření neměl na výsledky významný vliv (Ehmann et al., 2012). Jinou potenciálně rušivou vůní může být i specifický nemocniční pach. Walczak a kolegové (2012) ve své studii využíval vzorky dechu od zdravých jedinců a od pacientů trpící nějakým druhem rakoviny. Podmínkou pro dárce s rakovinou však byla úplná histopatologická diagnóza (čili definitivní stanovení), ale zároveň dosud neměli mít zahájenou chemoterapii. Takovéto vymezení je však časově omezené a nejlepší dárce tak představovali již hospitalizovaní pacienti v nemocnicích. Ve vzorcích těchto dárců však mohl být zakomponován právě takzvaný nemocniční pach, který vzniká především díky všude přítomným dezinfekčním prostředkům. Psi se tak mohou naučit identifikovat právě jejich specifickou vůni, což zkresluje a nadohodnocuje celkové finální výsledky. Z těchto důvodů je v mnoha studiích podáván účastníkům kontrolní dotazník, ve kterém odpovídají na dotazy ohledně jejich zdravotního stavu, stravy, hygieny nebo třeba kouřících návyků (Ehmann et al., 2012; R. T. Gordon et al., 2008; Willis et al., 2004). Odpovědi jsou zaznamenávány a následně zohledněny ve výsledcích.

V neposlední řadě může za odlišnými výsledky stát také způsob a metoda výcviku. Ukázalo se, že psi, kteří byli trénováni jen jednou týdně se naučili daným cvičením za výrazně menší počet sezení, než psi trénováni pětkrát týdně (Meyer & Ladewig, 2008). Dalšími faktory jsou i čas uběhlý mezi jednotlivými sezeními, množství aktivit zvířete mezi sezeními, jak moc jsou navyklí na prostředí výcviku, různé postupy výcviku a stupeň jejich vzrušení během výcviku (Pirrone & Albertini, 2017).

Především jsou ale zvířata žijící tvorové, a tak na rozdíl od analytických přístrojů, prožívají stavy jako hlad a únavu, mohou být vyrušeni nějakými vnějšími vlivy nebo se třeba začít nudit. Ve studii Grandjeana a kolegů (2020a) byl každý pokus všech testovacích psů natáčen, díky čemuž měli výzkumníci větší přehled a šanci porozumět nezdařeným pokusům. Například jeden pes špatně označil vzorek, neboť v blízkosti okna testovací místnosti zrovna procházel kůň. Jiného zase vyrušovali od pozornosti lidé v okolí, kteří nerespektovali protokol studie a byli příliš hluční. Pokud psi diagnostikují epilepsii a jsou špatně nebo neúplně vycvičeni, může docházet k jejich nežádoucím reakcím, jsou-li svědky epileptického záchvatu. Nezvyklé chování člověka se záchvatem vyvolává například útočné nebo obranné chování, což je pro okolí potencionálně nebezpečné. Pes se také může leknout a zamrznout nebo utéct (Strong et al., 1999).

Z uvedených informací vyplývá, že použití diagnostických psů má své limity. Dle mého názoru by se v budoucích studiích mělo dbát především na kvalitní výcvik a dostatečný počet a správný typ testovaných vzorků. Výcvik by měl být nejlépe standardizován a sjednocen, zároveň je ale dobré dbát na potřeby každého zvířete jednotlivě. I jejich detekční schopnosti jsou odlišné, a to nejen mezi různými plemeny, ale i mezi jedinci plemene stejného (R. T. Gordon et al., 2008).

A i když v dnešní době můžeme najít již spoustu studií, zabývajících se tématem detekce onemocnění (především různých typů rakoviny) na základě změn tělesné vůně, další navazující výzkumy jsou nezbytné pro podporu vzniklých tvrzení a přinesení jasnějších výstupů.

6 Závěr

Hlavním cílem této práce bylo shrnout dostupné poznatky ze studií, zabývajících se tématem diagnostiky onemocnění na základě změn v lidské tělesné vůni. Hlavní část textu se zaměřovala na možnosti diagnostiky skrze tělesnou vůni, především pak za pomoci zvířat.

Lidská tělesná vůně je poměrně stálá a formována především genetikou. Mimo to ji však ovlivňuje také mnoho dalších faktorů. Ukazuje se, že jedním z těchto faktorů je i vliv určitých nemocí. Z informací v zde uvedených studiích vyplývá, že některá infekční onemocnění, metabolická a genetická onemocnění, ale také psychiatrická onemocnění mohou ovlivňovat lidskou tělesnou vůni. To se děje díky tomu, že přítomnost patogenů může vést ke změnám v metabolismu a následné alteraci těkavých organických látek, které jsou uvolňovány z různých částí těla a určují individuální, specifickou vůni jedince.

Nemocí ovlivněná tělesná vůně může sloužit jako vhodný marker pro diagnostiku, která je málo nebo vůbec invazivní. K jejímu vyhodnocování se používají technologické nástroje, jako je například plynová chromatografie, hmotnostní spektrometrie nebo nověji vzniklé elektronické nosy. Mimo tyto přístroje se pro diagnostiku tělesné vůně v posledních letech testují také některá zvířata. Ta jsou pro své výkonné čichové schopnosti již využívána pro lidské potřeby naskrz různými obory. V této práci bylo shrnutím řady dostupných studií ukázáno, že psi, krysy, myši, a dokonce i mravenci, jsou schopni rozeznávat mezi vůněmi pacientů některých onemocnění oproti zdravým jedincům.

Výcvik detekčních zvířat může být velmi nákladný. Současné studie také obsahují mnoho limitujících faktorů, kterých je zapotřebí se do budoucna vyhnout za účelem podpory dosavadních poznatků a možnému nasazení detekčních zvířat na pole veřejného zdravotnictví. Ovšem jejich vysoká úspěšnost představuje pro neinvazivní diagnostiku slibnou budoucnost a další výzkumy jsou tak jistě velmi žádané.

7 Seznam literatury

- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(1), 17–38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- Amiel, S. A. (2021). The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia* (2021) 64(5), 963–970. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05366-3>
- Amundsen, T., Sundstrom, S., Buvik, T., Gederaas, O. A., & Haaverstad, R. (2014). Can dogs smell lung cancer? First study using exhaled breath and urine screening in unselected patients with suspected lung cancer. *Acta Oncologica*, 53(3), 307–315. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.819996>
- Arasaradnam, R. P., Quraishi, N., Kyrou, I., Nwokolo, C. U., Joseph, M., Kumar, S., Bardhan, K. D., & Covington, J. A. (2011). Insights into ‘fermentonomics’: Evaluation of volatile organic compounds (VOCs) in human disease using an electronic ‘e-nose’. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 35(2), 87–91. <https://doi.org/10.3109/03091902.2010.539770>
- Austin, C., & Ellis, J. (2003). Microbial pathways leading to steroidal malodour in the axilla. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 87(1), 105–110. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00387-X](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00387-X)
- Baker, L. B. (2019). Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature*, 6(3), 211–259. <https://doi.org/10.1080/23328940.2019.1632145>
- Balmes, J., Becklake, M., Blanc, P., Henneberger, P., Kreiss, K., Mapp, C., Milton, D., Schwartz, D., Toren, K., & Viegi, G. (2003). American Thoracic Society Statement: Occupational Contribution to the Burden of Airway Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(5), 787–797. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.5.787>
- Bauër, P., Leemans, M., Audureau, E., Gilbert, C., Armal, C., & Fromantin, I. (2022). Remote Medical Scent Detection of Cancer and Infectious Diseases With Dogs and Rats: A Systematic Review. *Integrative Cancer Therapies*, 21. <https://doi.org/10.1177/15347354221140516>
- Bojar, R. A., & Holland, K. T. (2002). Review: The human cutaneous microflora and factors controlling colonisation. *World Journal of Microbiology & Biotechnology* 18, 889–903. <https://doi.org/10.1023/A:1021271028979>
- Bomers, M. K., Van Agtmael, M. A., Luik, H., Van Veen, M. C., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., & Smulders, Y. M. (2012). Using a dog’s superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: Proof of principle study. *BMJ (Online)*, 345(7888). <https://doi.org/10.1136/bmj.e7396>
- Bomers, M. K., van Agtmael, M. A., Luik, H., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., & Smulders, Y. M. (2014). A detection dog to identify patients with *Clostridium difficile* infection during a hospital outbreak. *Journal of Infection*, 69(5), 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.05.017>
- Bouatra, S., Aziat, F., Mandal, R., Guo, A. C., Wilson, M. R., Knox, C., Bjorndahl, T. C., Krishnamurthy, R., Saleem, F., Liu, P., Dame, Z. T., Poelzer, J., Huynh, J., Yallou, F. S., Psychogios, N., Dong, E.,

- Bogumil, R., Roehring, C., & Wishart, D. S. (2013). The Human Urine Metabolome. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073076>
- Bovell, D. (2015). The human eccrine sweat gland: Structure, function and disorders. *Journal of Local and Global Health Science*, 2015(1). <https://doi.org/10.5339/jlghs.2015.5>
- Brekelmans, M. P., Fens, N., Brinkman, P., Bos, L. D., Sterk, P. J., Tak, P. P., & Gerlag, D. M. (2016). Smelling the Diagnosis: The Electronic Nose as Diagnostic Tool in Inflammatory Arthritis. A Case-Reference Study. *PLOS ONE*, 11(3), e0151715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151715>
- Brooks, S. W., Moore, D. R., Marzouk, E. B., Glenn, F. R., & Hallock, R. M. (2015). Canine Olfaction and Electronic Nose Detection of Volatile Organic Compounds in the Detection of Cancer: A Review. *Cancer Investigation*, 33(9), 411–419. <https://doi.org/10.3109/07357907.2015.1047510>
- Bryce, E., Zurberg, T., Zurberg, M., Shajari, S., & Roscoe, D. (2017). Identifying environmental reservoirs of *Clostridium difficile* with a scent detection dog: Preliminary evaluation. *Journal of Hospital Infection*, 97(2), 140–145. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.05.023>
- Busula, A. O., Bousema, T., Mweresa, C. K., Masiga, D., Logan, J. G., Sauerwein, R. W., Verhulst, N. O., Takken, W., & De Boer, J. G. (2017). Gametocytemia and attractiveness of plasmodium falciparum-infected Kenyan children to *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Journal of Infectious Diseases*, 216(3), 291–295. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix214>
- Busula, A. O., Verhulst, N. O., Bousema, T., Takken, W., & de Boer, J. G. (2017). Mechanisms of Plasmodium-Enhanced Attraction of Mosquito Vectors. *Trends in Parasitology*, 33(12), 961–973. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.08.010>
- Button, K. S., Ioannidis, J. P. A., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(5), 365–376. <https://doi.org/10.1038/nrn3475>
- Catala, A., Grandgeorge, M., Schaff, J. L., Cousillas, H., Hausberger, M., & Cattet, J. (2019). Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odour in humans. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40721-4>
- Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 365–388. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
- Clyne, M. (2013). Bladder cancer: Getting into the right (urine) headspace. *Nature Reviews Urology* 10, 490 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.165>
- Cogen, A. L., Nizet, V., & Gallo, R. L. (2008). Skin microbiota: A source of disease or defence? *British Journal of Dermatology*, 158(3), 442–455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x>
- Crawford, M. A., Perrone, J. A., Browne, C. M., Chang, C. L., Hopping, S., & Edwards, T. L. (2022). Transitioning from training to testing with scent detection animals: Application to lung cancer detection dogs. *Journal of Veterinary Behavior*, 55–56, 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2022.07.004>

- Czajkowski, K., Broś-Konopielko, M., & Teliga-Czajkowska, J. (2021). Urinary tract infection in women. *Przegląd Menopauzalny*, 20(1). <https://doi.org/10.5114/pm.2021.105382>
- da Costa, B. R. B., & De Martinis, B. S. (2020). Analysis of urinary VOCs using mass spectrometric methods to diagnose cancer: A review. *Clinical Mass Spectrometry*, 18, 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.clinms.2020.10.004>
- Davie, C. A. (2008). A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin*, 86(1), 109–127. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn013>
- Davis, P. R. N. (2017). The Investigation of Human Scent from Epileptic Patients for the Identification of a Biomarker for Epileptic Seizures. *FIU Electronic Theses and Dissertations*, 3520. <https://doi.org/10.25148/etd.FIDC004043>
- De Hair, M. J. H., Landewé, R. B. M., Van De Sande, M. G. H., Van Schaardenburg, D., Van Baarsen, L. G. M., Gerlag, D. M., & Tak, P. P. (2013). Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(10), 1654–1658. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202254>
- de Bruijn, M. A. A. M., Bastiaansen, A. E. M., Mojzisova, H., van Sonderen, A., Thijs, R. D., Majoie, M. J. M., Rouhl, R. P. W., van Coevorden-Hameete, M. H., de Vries, J. M., Muñoz Lopetegi, A., Roozenbeek, B., Schreurs, M. W. J., Sillevs Smitt, P. A. E., & Titulaer, M. J. (2021). Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms Score. *Annals of Neurology*, 89(4), 698–710. <https://doi.org/10.1002/ana.26013>
- Edwards, T. L., Browne, C. M., Schoon, A., Cox, C., & Poling, A. (2017). Animal olfactory detection of human diseases: Guidelines and systematic review. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 20, 59–73. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2017.05.002>
- Egan, A. M., & Dinneen, S. F. (2014). What is diabetes? *Medicine (United Kingdom)*, 42(12), 679–681. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.09.005>
- Ehmann, R., Boedeker, E., Friedrich, U., Sagert, J., Dippon, J., Friedel, G., & Walles, T. (2012). Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: Revisiting a puzzling phenomenon. *European Respiratory Journal*, 39(3), 669–676. <https://doi.org/10.1183/09031936.00051711>
- Elliker, K. R., Sommerville, B. A., Broom, D. M., Neal, D. E., Armstrong, S., & Williams, H. C. (2014). Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: Lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. *BMC Urology* 14(1), 22. <http://doi.org/10.1186/1471-2490-14-22>
- Farkaš, R. (2015). Apocrine secretion: New insights into an old phenomenon. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1850(9), 1740–1750. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.05.003>
- Fenske, J. D., & Paulson, S. E. (1999). Human breath emissions of VOCs. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 49(5), 594–598. <https://doi.org/10.1080/10473289.1999.10463831>
- Gąsior, R., & Wojtyczka, K. (2016). Sense of smell and volatile aroma compounds and their role in the evaluation of the quality of products of animal origin—A review. *Annals of Animal Science*, 16(1), 3–13. <https://doi.org/10.1515/aoas-2015-0047>

- Gordon, R. T., Schatz, C. B., Myers, L. J., Kosty, M., Gonczy, C., Kroener, J., Tran, M., Kurtzhals, P., Heath, S., Koziol, J. A., Arthur, N., Gabriel, M., Hemping, J., Hemping, G., Nesbitt, S., Tucker-Clark, L., & Zaayer, J. (2008). The use of canines in the detection of human cancers. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, *14*(1), 61–67. <https://doi.org/10.1089/acm.2006.6408>
- Gordon, S. G., Smith, K., Rabinowitz, L., & Vagelos, P. R. (1973). Studies of trans 3 methyl 2 hexenoic acid in normal and schizophrenic humans. *Journal of Lipid Research*, *14*(4), 495–503. [https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)36883-8](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)36883-8)
- Gordon, S. M. (1985). Volatile Organic Compounds in Exhaled Air from Patients with Lung Cancer. *Clinical Chemistry* *31*(8), 1278-1282. <https://doi.org/10.1093/clinchem/31.8.1278>
- Grandjean, D., Sarkis, R., Lecoq-Julien, C., Benard, A., Roger, V., Levesque, E., Bernes-Luciani, E., Maestracci, B., Morvan, P., Gully, E., Berceau-Falancourt, D., Haufstater, P., Herin, G., Cabrera, J., Muzzin, Q., Gallet, C., Bacqué, H., Broc, J. M., Thomas, L., ... Desquilbet, L. (2020). Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study. *PLoS ONE*, *15*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243122>
- Grandjean, D., Sarkis, R., Tourtier, J.-P., Julien-Lecocq, C., Benard, A., Roger, V., Levesque, E., Bernes-Luciani, E., Maestracci, B., Morvan, P., Gully, E., Berceau-Falancourt, D., Pesce, J.-L., Lecomte, B., Haufstater, P., Herin, G., Cabrera, J., Muzzin, Q., Gallet, C., ... Desquilbet, L. (2020). Detection dogs as a help in the detection of COVID-19 Can the dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? Proof-of-concept study. *CC BY-NC-ND 4.0*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.132134>
- Guest, C. (2019). Trained dogs identify people with malaria parasites by their odour. *The Lancet*, 578–579. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30220-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30220-8)
- Guest, C., Dewhirst, S. Y., Lindsay, S. W., Allen, D. J., Aziz, S., Baerenbold, O., Bradley, J., Chabildas, U., Chen-Hussey, V., Clifford, S., Cottis, L., Dennehy, J., Foley, E., Gezan, S. A., Gibson, T., Greaves, C. K., Kleinschmidt, I., Lambert, S., Last, A., ... Davis, J. (2022). Using trained dogs and organic semi-conducting sensors to identify asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infections: An observational study. *Journal of Travel Medicine*, *29*(3). <https://doi.org/10.1093/jtm/taac043>
- Guirao, A., Molins, L., Ramón, I., Sunyer, G., Viñolas, N., Marrades, R., Sánchez, D., Fibla, J. J., Boada, M., Hernández, J., Guzmán, R., Libreros, A., Gómez-Caro, A., Guerrero, C., & Agustí, A. (2019). Trained dogs can identify malignant solitary pulmonary nodules in exhaled gas. *Lung Cancer*, *135*, 230–233. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.008>
- Hackner, K., & Pleil, J. (2017). Canine olfaction as an alternative to analytical instruments for disease diagnosis: Understanding „dog personality" to achieve reproducible results. *Journal of Breath Research*, *11*(1). <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa5524>
- Hamada, K., Haruyama, S., Yamaguchi, T., Yamamoto, K., Hiromasa, K., Yoshioka, M., Nishio, D., & Nakamura, M. (2014). What determines human body odour? *Experimental Dermatology*, *23*(5), 316–317. <https://doi.org/10.1111/exd.12380>
- Havlicek, J., & Lenochova, P. (2008). Environmental Effects on Human Body Odour. *Chemical Signals in Vertebrates* *11*, 199-210. https://doi.org/10.1007/978-0-387-73945-8_19

- Havlíček, J., Fialová, J., & Roberts, S. C. (2017). Individual Variation in Body Odor. *Springer Handbook of Odor*, 949-958. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_50
- Horvath, G., Andersson, H., & Paulsson, G. (2010). Characteristic odour in the blood reveals ovarian carcinoma. *BMC Cancer*, 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-643>
- Horvath, G., Järverud, G. A. K., Järverud, S., & Horváth, I. (2008). Human ovarian carcinomas detected by specific odor. *Integrative Cancer Therapies*, 7(2), 76–80. <https://doi.org/10.1177/1534735408319058>
- Chen, D., & Haviland-Jones, J. (1999). Rapid mood change and human odors. *Physiology & Behavior* 68, 241-250. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00147-X)
- Chen, M., Daly, M., & Williams, G. (2000). Non-invasive detection of hypoglycaemia using a novel, fully biocompatible and patient friendly alarm system. *BMJ*, 321(7276), 1565-1566. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7276.1565>
- Chen, Y. L., Kuan, W. H., & Liu, C. L. (2020). Comparative study of the composition of sweat from eccrine and apocrine sweat glands during exercise and in heat. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph17103377>
- Issitt, T., Wiggins, L., Veysey, M., Sweeney, S. T., Brackenbury, W. J., & Redeker, K. (2022). Volatile compounds in human breath: Critical review and meta-analysis. *Journal of Breath Research*, 16(2). <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac5230>
- Jendryn, P., Schulz, C., Twele, F., Meller, S., Von Köckritz-Blickwede, M., Osterhaus, A. D. M. E., Ebberts, J., Pilchová, V., Pink, I., Welte, T., Manns, M. P., Fathi, A., Ernst, C., Addo, M. M., Schalke, E., & Volk, H. A. (2020). Scent dog identification of samples from COVID-19 patients—A pilot study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05281-3>
- Jendryn, P., Twele, F., Meller, S., Schulz, C., von Köckritz-Blickwede, M., Osterhaus, A. D. M. E., Ebberts, H., Ebberts, J., Pilchová, V., Pink, I., Welte, T., Manns, M. P., Fathi, A., Addo, M. M., Ernst, C., Schäfer, W., Engels, M., Petrov, A., Marquart, K., ... Volk, H. A. (2021). Scent dog identification of SARS-CoV-2 infections in different body fluids. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06411-1>
- Jobu, K., Sun, C., Yoshioka, S., Yokota, J., Onogawa, M., Kawada, C., Inoue, K., Shuin, T., Sendo, T., & Miyamura, M. (2012). Metabolomics Study on the Biochemical Profiles of Odor Elements in Urine of Human with Bladder Cancer. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35(4), 639-642. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.639>
- Kanaan, R., Farkas, N., Hegyi, P., Soós, A., Hegyi, D., Németh, K., Horváth, O., Tenk, J., Mikó, A., Szentesi, A., Balaskó, M., Szakács, Z., Vasas, A., Csupor, D., & Gyöngyi, Z. (2021). Rats sniff out pulmonary tuberculosis from sputum: A diagnostic accuracy meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81086-x>
- Kavaliers, M., & Colwell, D. D. (1995). Odours of parasitized males induce aversive responses in female mice. *Animal Behaviour*, 50(5), 1161–1169. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(95\)80032-8](https://doi.org/10.1016/0003-3472(95)80032-8)
- Keep, B., Pike, T. W., Moszuti, S. A., Zulch, H. E., Ratcliffe, V. F., Porritt, F., Hobbs, E., & Wilkinson, A. (2021). The impact of training method on odour learning and generalisation in detection

- animals. *Applied Animal Behaviour Science*, 236, 105266.
<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2021.105266>
- Kokocinska-Kusiak, A., Matalińska, J., Sacharczuk, M., Sobczyńska, M., Góral-Radziszewska, K., Wileńska, B., Misicka, A., & Jezierski, T. (2020). Can mice be trained to discriminate urine odor of conspecifics with melanoma before clinical symptoms appear? *Journal of Veterinary Behavior*, 39, 64–76. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2020.04.004>
- Kolk, A., Hoelscher, M., Maboko, L., Jung, J., Kuijper, S., Cauchi, M., Bessant, C., Van Beers, S., Dutta, R., Gibson, T., & Reither, K. (2010). Electronic-nose technology using sputum samples in diagnosis of patients with tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(11), 4235–4238. <https://doi.org/10.1128/JCM.00569-10>
- Kraeuter, A.-K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Pre-Clinical Models*, 1916, 105-111.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_10
- Lacroix, R., Mukabana, W. R., Gouagna, L. C., & Koella, J. C. (2005). Malaria infection increases attractiveness of humans to mosquitoes. *PLoS Biology*, 3(9), 1590–1593.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030298>
- Leffler, D. A., & Lamont, J. T. (2015). Clostridium difficile Infection. *New England Journal of Medicine*, 372(16), 1539–1548. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772>
- Lenochova, P., Roberts, S. C., & Havlicek, J. (2008). Methods of Human Body Odor Sampling: The Effect of Freezing. *Chemical Senses*, 34(2), 127–138. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn067>
- Leyden, J. J., Holzle, E., Labows, J. N., & Kligman, A. M. (1981). The Microbiology of the Human Axilla and Its Relationship to Axillary Odor. *Journal of Investigative Dermatology*, 77(5), 413-417.
<https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12494624>
- Mahoney, A., Edwards, T. L., LaLonde, K., Beyene, N., Cox, C., Weetjens, B. J., & Poling, A. (2014). Pouched rats' (*Cricetomys gambianus*) detection of salmonella in horse feces. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 9(3), 124–126.
<https://doi.org/10.1016/j.jveb.2014.02.001>
- Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., & Zouboulis, C. (2011). An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-Endocrinology*, 3(1), 41–49.
<https://doi.org/10.4161/derm.3.1.13900>
- Marchal, S., Bregeras, O., Puaux, D., Gervais, R., & Ferry, B. (2016). Rigorous training of dogs leads to high accuracy in human scent matching-to-sample performance. *PLoS ONE*, 11(2).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146963>
- Martinelli, E., Finazzi Agrò, A., Di Natale, C., Paolesse, R., Comandini, P., Pennazza, G., Rullo, S., Claudia Roscioni, M., Roscioni, C., & Finazzi-Agrò, A. (2005). Identification of schizophrenic patients by examination of body odor using gas chromatography-mass spectrometry and a cross-selective gas sensor array. *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 11(8), 366-375.
- Maurer, M., McCulloch, M., Willey, A. M., Hirsch, W., & Dewey, D. (2016). Detection of bacteriuria by canine olfaction. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(2). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw051>

- McCulloch, M., Jezierski, T., Broffman, M., Hubbard, A., Turner, K., & Janecki, T. (2006). Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers. *Integrative Cancer Therapies*, 5(1), 30–39. <https://doi.org/10.1177/1534735405285096>
- McGann, J. P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science*, 356(6338). <https://doi.org/10.1126/science.aam7263>
- Meyer, I., & Ladewig, J. (2008). The relationship between number of training sessions per week and learning in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 111(3–4), 311–320. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2007.06.016>
- Miekisch, W., Schubert, J. K., & Noeldge-Schomburg, G. F. E. (2004). Diagnostic potential of breath analysis-focus on volatile organic compounds. *Clinica Chimica Acta*, 347, 25-39. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.04.023>
- Mills, G. A., & Walker, V. (2001). Headspace solid-phase microextraction profiling of volatile compounds in urine: Application to metabolic investigations. *Journal of Chromatography B*, 753, 259-268. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(00\)00554-5](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(00)00554-5)
- Mitro, S., Gordon, A. R., Olsson, M. J., & Lundström, J. N. (2012). The smell of age: Perception and discrimination of body odors of different ages. *PLoS ONE*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038110>
- Morgan, J. (2016). Joy of super smeller: Sebum clues for PD diagnostics. *The Lancet Neurology*, 15(2), 138–139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00396-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00396-8)
- Morimoto, Y., & Saga, K. (1995). Proliferating Cells in Human Eccrine and Apocrine Sweat Glands. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 43(12), 1217-1221. <https://doi.org/10.1177/43.12.8537637>
- Moser, E., & McCulloch, M. (2010). Canine scent detection of human cancers: A review of methods and accuracy. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 5(3), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2010.01.002>
- Mulder, C., Mgode, G. F., Ellis, H., Valverde, E., Beyene, N., Cox, C., Reid, S. E., Van't Hoog, A. H., & Edwards, T. L. (2017). Accuracy of giant African pouched rats for diagnosing tuberculosis: Comparison with culture and Xpert® MTB/RIF. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 21(11). <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0139>
- Natsch, A., & Emter, R. (2020). The specific biochemistry of human axilla odour formation viewed in an evolutionary context. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 375(1800). <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0269>
- Nevin, J. A. (2012). Resistance to extinction and behavioral momentum. *Behavioural Processes*, 90(1), 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2012.02.006>
- O'Connor, M. B., O'Connor, C., & Walsh, C. H. (2008). A dog's detection of low blood sugar: A case report. *Irish Journal of Medical Science*, 177(2), 155–157. <https://doi.org/10.1007/s11845-008-0128-0>
- Otto, C. M., Sell, T. K., Veenema, T. G., Hosangadi, D., Vahey, R. A., Connell, N. D., & Privor-Dumm, L. (2023). The Promise of Disease Detection Dogs in Pandemic Response: Lessons Learned From

- COVID-19. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 17(1), e20.
<https://doi.org/10.1017/dmp.2021.183>
- Pandey, S. K., & Kim, K. H. (2011). Human body-odor components and their determination. *Trends in Analytical Chemistry*, 30(5), 784–796. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.12.005>
- Penn, D. J., Oberzaucher, E., Grammer, K., Fischer, G., Soini, H. A., Wiesler, D., Novotny, M. V., Dixon, S. J., Xu, Y., & Brereton, R. G. (2007). Individual and gender fingerprints in human body odour. *Journal of the Royal Society Interface*, 4(13), 331–340.
<https://doi.org/10.1098/rsif.2006.0182>
- Phillips, M., Cataneo, R. N., Condos, R., Ring Erickson, G. A., Greenberg, J., La Bombardi, V., Munawar, M. I., & Tietje, O. (2007). Volatile biomarkers of pulmonary tuberculosis in the breath. *Tuberculosis*, 87(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2006.03.004>
- Phillips, M., Cataneo, R. N., Ditkoff, B. A., Fisher, P., Greenberg, J., Gunawardena, R., Kwon, C. S., Tietje, O., & Wong, C. (2006). Prediction of breast cancer using volatile biomarkers in the breath. *Breast Cancer Research and Treatment*, 99(1), 19–21.
<https://doi.org/10.1007/s10549-006-9176-1>
- Phillips, M., Gleeson, K., Hughes, J. M. B., Greenberg, J., Cataneo, R. N., Baker, L., & McVay, W. P. (1999). Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: A cross-sectional study. *The Lancet*, 353(9168), 1930–1933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07552-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07552-7)
- Phillips, M., Sabas, M., Greenberg, J., York, N., & Phillips, M. (1993). Increased pentane and carbon disulfide in the breath of patients with schizophrenia. *Clin Pathol*, 46(7), 861-864.
<http://doi.org/10.1136/jcp.46.9.861>
- Pickel, D., Manucy, G. P., Walker, D. B., Hall, S. B., & Walker, J. C. (2004). Evidence for canine olfactory detection of melanoma. *Applied Animal Behaviour Science*, 89(1–2), 107–116.
<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.04.008>
- Pickup, J. (2000). Sensitive glucose sensing in diabetes. *The Lancet*, 355, 426–427.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)82006-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)82006-1)
- Pickup, J., McCartney, L., Rolinski, O., & Birch, D. (1999). In vivo glucose sensing for diabetes management: Progress towards non-invasive monitoring. *BMJ* 319, 1289.
<https://doi.org/10.1136/bmj.319.7220.1289>
- Piqueret, B., Bourachot, B., Leroy, C., Devienne, P., Mechta-Grigoriou, F., d’Ettorre, P., & Sandoz, J.-C. (2022). Ants detect cancer cells through volatile organic compounds. *iScience*, 25(3), 103959.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103959>
- Piqueret, B., Sandoz, J.-C., & d’Ettorre, P. (2019). Ants learn fast and do not forget: Associative olfactory learning, memory and extinction in *Formica fusca*. *Royal Society Open Science*, 6(6), 190778. <https://doi.org/10.1098/rsos.190778>
- Pirrone, F., & Albertini, M. (2017). Olfactory detection of cancer by trained sniffer dogs: A systematic review of the literature. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 19, 105–117. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2017.03.004> *

- Podebrad, F., Heil, M., Reichert, S., Mosandl, A., Sewell, A. C., & Bohles, H. (1999). 4,5-Dimethyl-3-hydroxy-2 [5H]-furanone (sotolone)-The odour of maple syrup urine disease. *J. Inher. Metab. Dis*, 22, 107–114. <https://doi.org/10.08.98>
- Poirier, A. C., Waterhouse, J. S., Watsa, M., Erkenwick, G. A., Moreira, L. A. A., Tang, J., Dunn, J. C., Melin, A. D., & Smith, A. C. (2021). On the trail of primate scent signals: A field analysis of callitrichid scent-gland secretions by portable gas chromatography-mass spectrometry. *American Journal of Primatology*, 83(3). <https://doi.org/10.1002/ajp.23236>
- Porter, R. H., Balogh, R. D., Cernoch, J. M., & Franchi, C. (1986). Recognition of kin through characteristic body odors. *Chemical Senses*, 11(3), 389-395. <https://doi.org/10.1093/chemse/11.3.389>
- Reither, K., Jugheli, L., Glass, T. R., Sasamalo, M., Mhimbira, F. A., Weetjens, B. J., Cox, C., Edwards, T. L., Mulder, C., Beyene, N. W., & Mahoney, A. (2015). Evaluation of giant African pouched rats for detection of pulmonary tuberculosis in patients from a high-endemic setting. *PLoS ONE*, 10(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135877>
- Roberts, S. C., Gosling, L. M., Spector, T. D., Miller, P., Penn, D. J., & Petrie, M. (2005). Body odor similarity in noncohabiting twins. *Chemical Senses*, 30(8), 651–656. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji058>
- Robinson, A., Busula, A. O., Voets, M. A., Beshir, K. B., Caulfield, J. C., Powers, S. J., Verhulst, N. O., Winkill, P., Muwanguzi, J., Birkett, M. A., Smallegange, R. C., Masiga, D. K., Richard Mukabana, W., Sauerwein, R. W., Sutherland, C. J., Bousema, T., Pickett, J. A., Takken, W., Logan, J. G., & De Boer, J. G. (2018). Plasmodium-associated changes in human odor attract mosquitoes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(18), E4209–E4218. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721610115>
- Rooney, N. J., Morant, S., & Guest, C. (2013). Investigation into the Value of Trained Glycaemia Alert Dogs to Clients with Type I Diabetes. *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069921>
- Rudden, M., Herman, R., Rose, M., Bawdon, D., Cox, D. S., Dodson, E., Holden, M. T. G., Wilkinson, A. J., James, A. G., & Thomas, G. H. (2020). The molecular basis of thioalcohol production in human body odour. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68860-z>
- Ruffman, T., & Morris-Trainor, Z. (2011). Do dogs understand human emotional expressions? *Journal of Veterinary Behavior*, 6(1), 97–98. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2010.08.009>
- Sakr, R., Ghosub, C., Rbeiz, C., Lattouf, V., Riachy, R., Haddad, C., & Zoghbi, M. (2022). COVID-19 detection by dogs: From physiology to field application-a review article. *Postgraduate Medical Journal*, 98(1157), 212–218. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139410>
- Sanmiguel, A., & Grice, E. A. (2015). Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(8), 1499–1515. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1812-z>
- Sato, K., Leidal, R., & Sato, F. (1987). Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 252, 66-80. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1987.252.1.r166>

- Sato, T., Katsuoka, Y., Yoneda, K., Nonomura, M., Uchimoto, S., Kobayakawa, R., Kobayakawa, K., & Mizutani, Y. (2017). Sniffer mice discriminate urine odours of patients with bladder cancer: A proof-of-principle study for non-invasive diagnosis of cancer-induced odours. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15355-z>
- Shirasu, M., & Touhara, K. (2011). The scent of disease: Volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder. *Journal of Biochemistry*, 150(3). <https://doi.org/10.1093/jb/mvr090> *
- Schaal, B., Porter, Richard H. (1991). „Microsmatic Humans" Revisited: The Generation and Perception of Chemical Signals. *Advances in the Study of Behavior*, 20, 135-199. [https://doi.org/10.1016/S0065-3454\(08\)60321-6](https://doi.org/10.1016/S0065-3454(08)60321-6)
- Smith, K. (1969). Sweat in Schizophrenic Patients: Identification of the Odorous Substance. *Science*, 166(3903), 398-399. <https://doi.org/10.1126/science.166.3903.398>
- Sommerová, L., Ondroušková, E., & Hrstka, R. (2016). Cancer cells as dynamic system—Molecular and phenotypic changes during tumor formation, progression and dissemination. *Klinická Onkologie*, 29(4), 6-11. <https://doi.org/10.14735/amko20164S6>
- Sonnex, C. (1995). The amine test: A simple, rapid, inexpensive method for diagnosing bacterial vaginosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 102(2), 160-161. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb09071.x>
- Sonoda, H., Kohnoe, S., Yamazato, T., Satoh, Y., Morizono, G., Shikata, K., Morita, M., Watanabe, A., Morita, M., Kakeji, Y., Inoue, F., & Maehara, Y. (2011). Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut*, 60(6), 814–819. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.218305>
- Spaněl, P., Smith, D., Holland, T. A., Singary, W. A., & Elder, J. B. (1999). Analysis of Formaldehyde in the Headspace of Urine from Bladder and Prostate Cancer Patients Using Selected Ion Flow Tube Mass Spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 13(14), 1354-1359. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(19990730\)13:14<1354::AID-RCM641>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(19990730)13:14<1354::AID-RCM641>3.0.CO;2-J)
- Strong, V., Brown, S. W., Walker, R., & Dogs, S. (1999). Seizure-alert dogs—Fact or fiction?. *Seizure*, 8(1), 62-65. <https://doi.org/10.1053/seiz.1998.0250>
- Tan, C. W., & Chlebicki, M. P. (2016). Urinary tract infections in adults. *Singapore Medical Journal*, 57(9). <https://doi.org/10.11622/smedj.2016153>
- Tanaka, K. (1967). Identification of beta-hydroxyisovaleric acid in the urine of a patient with isovaleric acidemia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 152(3), 638-641. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(68\)90107-0](https://doi.org/10.1016/0005-2760(68)90107-0)
- Tantular, I. (2010). What is Malaria?. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 1(3), 122. <https://doi.org/10.20473/ijtj.v1i3.2194>
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393(10172), 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
- Trivedi, D. K., Sinclair, E., Xu, Y., Sarkar, D., Walton-Doyle, C., Liscio, C., Banks, P., Milne, J., Silverdale, M., Kunath, T., Goodacre, R., & Barran, P. (2019). Discovery of Volatile Biomarkers of

- Parkinson's Disease from Sebum. *ACS Central Science*, 5(4), 599–606.
<https://doi.org/10.1021/acscentsci.8b00879>
- Velonas, V. M., Woo, H. H., dos Remedios, C. G., & Assinder, S. J. (2013). Current status of biomarkers for prostate cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(6).
<https://doi.org/10.3390/ijms140611034>
- Walczak, M., Jezierski, T., Górecka-Bruzda, A., Sobczyńska, M., & Ensminger, J. (2012). Impact of individual training parameters and manner of taking breath odor samples on the reliability of canines as cancer screeners. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 7(5), 283–294. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2012.01.001>
- Weetjens, B. J., Mgode, G., Machang'u, R. S., & Kazwala, R. (2009). African pouched rats for the detection of pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 13(6), 737-743.
- Weisfeld, G. E., Czilli, T., Phillips, K. A., Gall, J. A., & Lichtman, C. M. (2003). Possible olfaction-based mechanisms in human kin recognition and inbreeding avoidance. *Journal of Experimental Child Psychology*, 85(3), 279–295. [https://doi.org/10.1016/S0022-0965\(03\)00061-4](https://doi.org/10.1016/S0022-0965(03)00061-4)
- WHO. (2022). *Cancer*. Online. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- WHO (2021). Introduction. *Global Tuberculosis Report 2021*, 1-2. <http://apps.who.int/bookorders>.
- WHO. (2023). *Tuberculosis*. Online. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Wilke, K., Martin, A., Terstegen, L., & Biel, S. S. (2007). A short history of sweat gland biology. *International Journal of Cosmetic Science*, 29(3), 169-179. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2007.00387.x>
- Williams, H., & Pembroke, A. (1989). Sniffer dogs in the melanoma clinic? *The Lancet*, 1(8640), 734.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92257-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92257-5)
- Willis, C. M., Church, S. M., Guest, C. M., Cook, W. A., McCarthy, N., Bransbury, A. J., Church, M. R. T., & Church, J. C. T. (2004). Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: Proof of principle study. *British Medical Journal*, 329(7468).
<https://doi.org/10.1136/bmj.329.7468.712>
- Wilson, A. (2018). Application of Electronic-Nose Technologies and VOC-Biomarkers for the Noninvasive Early Diagnosis of Gastrointestinal Diseases. *Sensors*, 18(8), 2613.
<https://doi.org/10.3390/s18082613>
- Witte, H., Iasemidis, L. D., & Litt, B. (2003). Special issue on epileptic seizure prediction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(5), 537–539.
<https://doi.org/10.1109/TBME.2003.810708>
- Wolrath, H., Boré N, H., Hallé N, A., & Forsum, U. (2002). Trimethylamine content in vaginal secretion and its relation to bacterial vaginosis. *APMIS*, 110(11), 819–843.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2002.1101108.x>
- Yamazaki, K., & Beauchamp, G. K. (2005). Chemosensory recognition of olfactory individuality. *Chemical Senses*, 30(1), 142-143. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh154>

Yang, H.-Y., Peng, H.-Y., Chang, C.-J., & Chen, P.-C. (2017). Diagnostic accuracy of breath tests for pneumoconiosis using an electronic nose. *Journal of Breath Research*, 12(1), 016001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa857d>

* = *sekundární citace*