

Univerzita Karlova

Filozofická fakulta

Katedra psychologie



Bakalářská práce

Michaela Vaškovicová

**Čichový deficit v neuropsychologické diagnostice Alzheimerovy
nemoci**

**Olfactory deficiency in neuropsychological diagnostics
of Alzheimer's disease**

Praha 2018

Vedoucí práce: doc. PhDr. Petr Kulišťák, Ph.D.

Poděkování

Děkuji vedoucímu práce, doc. PhDr. Petru Kulišťákovi, Ph.D., za vlídný přístup již při volbě samotného tématu, podpoře mé vlastní vize ohledně práce a za vždy rychlou zpětnou vazbu.

Poděkování patří i Mgr. Tomáši Nikolaiovi, Ph.D., který mou práci ochotně zkontroloval a poskytnul mi své cenné postřehy.

Velmi děkuji Mgr. Jiřímu Michalci za pomoc s návrhem statistického zpracování dat a také za to, že mi umožnil podílet se na výzkumu Alzheimerovy nemoci na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN, kde je mým ceněným mentorem a kolegou. Zároveň bych ráda poděkovala i svému školiteli na zmiňované klinice PhDr. Pavlu Harsovi, Ph.D. za jeho podporu a spolupráci.

V neposlední řadě patří velký dík i spolužákovi, kolegovi a arbiter elegantiarum Janu Netíkovi, za neúnavné reagování na můj nikdy nekončící přísun dotazů a dilemat i za neohroženou kritiku mých anglicismů (ačkoliv jsem je nesmazala). Bez něj by má práce těžce utrpěla, neuropsych team for the win!

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

V Praze dne 25. dubna 2018

.....
Michaela Vašková

Abstrakt:

Tato bakalářská práce se zaměřuje na využití čichového deficitu v neuropsychologické diagnostice Alzheimerovy nemoci. Práce nejprve v rámci teoretické části stručně shrnuje poznatky týkající se neuropsychologické diagnostiky Alzheimerovy nemoci, zdůrazněna jsou zejména nová diagnostická kritéria a využití různých druhů biomarkerů. Poté je podrobněji rozvíjeno téma čichového deficitu jakožto časného biomarkeru Alzheimerovy nemoci se zaměřením na možnosti olfaktometrie pomocí psychofyzických subjektivních testů. Důraz je zde kladen na možnou kognitivní podmíněnost některých čichových testů, zejména testu čichové identifikace.

Problému kognitivní náročnosti čichových testů se věnuje i část výzkumná, kde je navržena studie možných kognitivních korelátů testu čichové identifikace. Pro tyto účely byl konkrétně zvolen test čichové identifikace ze sady Sniffin' Sticks a neuropsychologická testová baterie Uniform Data Set. Nejpravděpodobnějšími kandidáty na kognitivní koreláty čichového testu jsou testy zaměřené na fatické funkce, zejména Boston Naming Test měřící schopnost pojmenovávání. Navrhovaný výzkum je postaven na kontrole vlivu kognitivních deficitů na test čichové identifikace pomocí vícestupňové regresní analýzy.

Klíčová slova:

Alzheimerova nemoc, čichový deficit, čichový test, neuropsychologická diagnostika

Abstract:

This bachelor thesis is focused on the application of olfactory deficiency in neuropsychological diagnostics of Alzheimer's disease. Firstly, in the theoretical part, the work shortly summarizes current knowledge regarding neuropsychological diagnostics of Alzheimer's disease, with an emphasis on the new diagnostics criteria and usage of various kinds of biomarkers. Furthermore there is thoroughly covered the topic of olfactory deficiency as an early biomarker of Alzheimer's disease, while focusing on olfactometry employing psychophysical subjective tests. The work also stresses out the possibility of cognitive conditionality of some of the smell tests, most prominently the odor identification test.

The issue of cognitive demands of smell tests is also further entertained in the research part, where a study of possible cognitive correlates of the Odor Identification test is proposed. For this purpose was chosen the Odor Identification test from the extended set of Sniffin' Sticks and the neuropsychological test battery Uniform Data Set. The main presumed candidates for cognitive correlates of the smell test are tests of language functions, especially the Boston Naming Test measuring naming ability. The research proposed here is based on controlling influence of cognitive deficits on the Odor Identification test using stepwise regression analysis.

Keywords:

Alzheimer's disease, olfactory deficiency, smell test, neuropsychological diagnostics

Obsah

Seznam použitých zkratk:	8
Úvod	11
1. Alzheimerova nemoc a její diagnostika	13
1.1 Stadia Alzheimerovy nemoci	14
1.1.1 Preklinické stadium	14
1.1.2 Mírná kognitivní porucha (MCI)	15
1.1.3 Alzheimerova demence	17
1.2 Biomarkery Alzheimerovy nemoci	18
2. Čichový deficit jako biomarker Alzheimerovy nemoci	20
2.1 Čichové schopnosti	21
2.1.1 Čichový práh	22
2.1.2 Čichová diskriminace	22
2.1.3 Čichová identifikace	23
2.1.4 Kognitivní koreláty čichových schopností	24
2.2 Čichové testy využívané v neuropsychologii	26
2.2.1 University of Pennsylvania Smell Identification Test	26
2.2.2 Sniffin' Sticks	27
2.2.3 Motol Hospital Smell Test	30
3. Návrh výzkumného projektu: Kognitivní koreláty čichové identifikace	31
3.1 Cíle výzkumu	31
3.2 Výzkumný design	32
3.3 Výzkumný soubor	32
3.4 Výzkumné metody	34
3.5 Způsob zpracování dat	35
3.6 Etické aspekty výzkumu	36

3.7. Diskuze	37
Závěr	39
Seznam použité literatury	42

Seznam použitých zkratk:

AA	Alzheimer's Association
AD	Alzheimerova demence
AN	Alzheimerova nemoc
aMCI	Amnestická MCI
APA	Americká psychologická asociace (American Psychological Association)
APP	Amyloidový prekurzorový protein
BNT	Boston Naming Test
B-SIT	Brief Smell Identification Test
CSF	Mozkomíšni mok (Cerebrospinal Fluid)
CT	Výpočetní tomografie (Computed Tomography)
D	Diskriminace, rozlišování (Discrimination)
DSM	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
fMRI	Funkční magnetická rezonance (Functional Magnetic Resonance Imaging)
FTD	Frontotemporální demence
I	Identifikace (Identification)
IWG	International Work Group
LBD	Demence s Lewyho tělísky (Lewy Body Disease)
MCI	Mírná kognitivní porucha (Mild Cognitive Impairment)
MCI _{md}	Vícedoménová MCI (multiple-domain)
MCI _{sd}	Jednodoménová MCI (single-domain)
MHST	Motol Hospital Smell Test

MKN	Mezinárodní Klasifikace Nemocí
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRI	Magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
naMCI	Neamnestická MCI
NIA	National Institute on Aging
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
OD	Čichová diskriminace (Olfactory Discrimination)
OI	Čichová identifikace (Olfactory Identification)
OT	Čichový práh (Olfactory Threshold)
PEA	Phenethyl Alcohol
PIT	Picture Identification Test
PN	Parkinsonova Nemoc
PSEN	Presenilin
SCD	Subjektivní kognitivní pokles (Subjective Cognitive Decline)
SRT	Selective Reminding Test
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
T	Práh (Threshold)
TDI	Threshold – Discrimination – Identification
TMT	Test cesty (Trail Making Test)
UDS	Uniform Data Set
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test

VD Vaskulární demence

WAIS-III Wechsler Adult Intelligence Scale III

WMS-R Wechsler Memory Scale Revised

Úvod

V současnosti je výzkum čichu významnou doménou v oblastech neurověd, psychologie i psychiatrie. Porozumění čichovým funkcím a jejich změnám může hrát klíčovou roli v diagnostice mnohých neuropsychiatrických poruch. Čichový deficit lze využít v diagnostice Parkinsonovy nemoci (PN), obsedantně-kompulzivní poruchy, pervazivních vývojových poruch, schizofrenie a v neposlední řadě právě Alzheimerovy nemoci, která je předmětem zájmu této práce (Dudová & Hrdlička, 2009).

Ve stárnoucí západní populaci je Alzheimerova nemoc (AN) aktuálním problémem a nejčastější příčinou demence (Jirák, 2008). Ve snaze preventivně působit na jedince s tímto onemocněním prostřednictvím různých intervencí se diagnostika posouvá do časnějších stadií AN (Nikolai, Vyhnálek, Literáková, Marková, & Hort, 2013). AN začíná asymptomatickou preklinickou fází, během níž dochází k neuropatologickým změnám, které je možné identifikovat s využitím biomarkerů. Stále však nejsme schopni s jistotou predikovat rozvoj onemocnění a jeho klinických symptomů. Tedy je pro neurovědy klíčové se nadále biomarkery výzkumně zabývat a rovněž jasně definovat stadia předcházející Alzheimerově demenci (AD) pro usnadnění správné identifikace jedinců v preklinické fázi AN, kterým může nejvíce prospět časná intervence (Sperling et al., 2011).

V psychologické praxi se při vyšetření běžně využívají neuropsychologické baterie zaměřené na kognitivní funkce, které Alzheimerova nemoc obvykle narušuje (Nikolai et al., 2013). Do popředí se však dostává i olfaktometrie neboli vyšetření čichových funkcí. Současné výzkumy se zejména snaží zjistit, zdali čichový deficit bývá přítomen jakožto časný biomarker AN dříve než klinické symptomy. Pokud by tomu tak bylo, olfaktometrie by mohla sloužit pro časné zachycení AN a být vhodným doplňkem k neuropsychologickým bateriím. Olfaktometrie nalézá uplatnění i v diferenciální diagnostice AN, například od vaskulární demence (VD) nebo Parkinsonského syndromu, zatím však pouze v rámci klinických výzkumů (Dudová & Hrdlička, 2009; Magerová, Laczó, Vyhnálek, Hort, & Bojar, 2008).

Jakákoliv nová metoda umožňující efektivnější diagnostiku AN je velmi žádoucí. Do budoucna by způsob diagnostiky za pomoci olfaktometrie mohl být relevantní zejména pro jedince v preklinickém stadiu AN, u nichž zatím nedošlo k rozvoji MCI. Zachycení čichového deficitu poukazujícího na budoucí rozvoj AN by umožnilo včasné nasazení vhodné léčby a oddálení nástupu MCI (Magerová et al., 2008).

Výsledky studií jsou někdy v rozporu a mnoho otázek zůstává nezodpovězeno. Stále není zcela jasné, které konkrétní čichové funkce jsou u AN postiženy, kdy k tomu dochází, jakým způsobem a zdali tyto degenerace progredují stejným tempem či nezávisle na sobě. Mnohé studie se soustředí pouze na identifikaci pachů, jiné zjišťují i čichový práh a schopnost diskriminace pachů (Vyhnalek et al., 2015).

Cílem mé práce je zmapovat současnou situaci ve výzkumu čichu jakožto časného biomarkeru AN. Dále je mým záměrem zhodnotit nejčastější olfaktometrické metody používané v neuropsychologickém vyšetření a jejich specifika.

Jelikož se jedná o komplexní problematiku multidisciplinárního charakteru, tato práce pokrývá zejména její neuropsychologické aspekty, avšak nutně se dotýká i poznatků z jiných vědních oborů. Pro lepší zasazení olfaktometrie do kontextu diagnostiky AN první kapitola stručně shrnuje i aktuální poznatky z výzkumu a neuropsychologické diagnostiky AN, zejména nová diagnostická kritéria z roku 2011 a vývoj ve výzkumu biomarkerů. Druhá kapitola se již věnuje využití čichu jakožto časného biomarkeru AN, zejména tedy konkrétním čichovým schopnostem narušeným u AN a různým čichovým psychofyzickým testům. Nemalou součástí druhé kapitoly je i souhrn poznatků z výzkumu kognitivních korelátů čichových testů, zejména testu čichové identifikace.

V českém prostředí je hojně využíváno čichového testu Sniffin' Sticks, nejvíce prostoru je tedy věnováno právě tomuto testu. Do popředí je postavena zejména otázka validity subtestu odor identification (OI) či obecně všech identifikačních olfaktometrických testů. Podle některých výzkumníků je tento konkrétní test kognitivně náročný a možný nízký skóre nemusí nutně souviset pouze s čichovým deficitem, ale i s narušenými kognitivními funkcemi, konkrétně třeba s pojmenováváním, které měří v rámci neuropsychologických baterií například Boston Naming Test (Djordjevic, Jones-Gotman, De Sousa, & Chertkow, 2008).

Ve výzkumné části je navržen výzkum zaměřující se na kognitivní koreláty testu čichové identifikace s cílem vrhnout více světla na otázku validity tohoto čichového testu. Otázkou tedy je, nakolik je opodstatněné validitu tohoto testu zpochybňovat a zabývat se tím, zdali měří pouze čichové funkce, nebo i funkce kognitivní, zejména fatické. Cílem je přispět k pochopení fungování testů OI v diagnostice AN a tedy potencionálně i zpřesnění této diagnostiky pomocí čichového deficitu jakožto biomarkeru.

Využito je citování dle APA (2010).

1. Alzheimerova nemoc a její diagnostika

Alzheimerova nemoc je progresivní neurodegenerativní onemocnění charakteristické narušením kognitivních funkcí, doprovázené specifickými behaviorálními symptomy a neuropatologickými změnami (Dubois, Padovani, Scheltens, Rossi, & Dell’Agnello, 2016; Jiráček, 2008). Nejčastější amnestická varianta AN se typicky projevuje nejprve poruchou učení a recentní paměti, následně potížemi s pojmenováváním, zhoršenou prostorovou orientací, anozognozií i narušením komplexních vizuokonstruktivních funkcí (Vyhnálek & Nikolai, 2017).

Jedná se o nejčastější příčinu demence a zároveň jednu z vedoucích příčin úmrtí vůbec (Jiráček, 2008). V roce 2005 byla celosvětová prevalence demence odhadována na více než 24 milionů případů s očekávaným zdvojnásobením každých 20 let, incidence pro západní Evropu 8,8 (na 1000 jedinců za rok), přičemž 70% případů bylo připisováno právě AN (Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011). Diagnostika takového onemocnění je velmi komplikovaná, tedy jednotlivé statistiky a odhady se výrazně liší, avšak prevalence i incidence jednoznačně vzrůstají s věkem (Jiráček, 2008). Například Raboch a Zvolský (2001) uvádí, že ve věku 70 let trpí Alzheimerovou nemocí přibližně 6% populace a tento podíl se každých 5 let zdvojnásobí.

V důsledku stárnutí celosvětové populace představuje rapidně narůstající podíl pacientů s AN i jinými neurodegeneracemi výraznou zátěž pro zdravotní systém i okolí pacienta (Jiráček, 2008; Reitz et al., 2011). Proto neurodegenerace představují jednu z klíčových oblastí zájmu neurověd a výzkumu. Zvyšuje se tedy i poptávka po neuropsychologickém vyšetření pacientů s takovým onemocněním. Neuropsychologické vyšetření a diagnostika neurodegenerativních onemocnění jsou značně komplikované a mají svá specifika, neuropsychologové se soustředí zejména na vývoj neuropsychologických baterií s dostatečnou senzitivitou a specifitou, kterými by mohli sestavit úplný kognitivní profil pacienta a s jistotou diferenciovat typ neurodegenerace (Nikolai, Štěpánková, Vyhnálek, & Kopeček, 2016).

V reakci na tyto požadavky došlo za poslední dekády ke značnému poznatkovému posunu, který má implikace i do neuropsychologické diagnostiky Alzheimerovy nemoci. Původně se v diagnostice kromě MKN-10 a DSM-IV nejčastěji využívala kritéria stanovená organizací NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) zveřejněná v roce 1984 (McKhann et al., 1984). Podle těchto původních kritérií pacienti museli vykazovat známky výrazného kognitivního deficitu, aby jim mohla být diagnostikována pouze „pravděpodobná

AN“, a definitivní diagnóza AN mohla být stanovena až postmortem po autopsii. Dále nebyly známy a využívány biomarkery, diferenciální diagnostika AN a jiných neurodegenerací typu VD, Frontotemporální demence (FTD) nebo demence s Lewyho tělisky (LBD) byla limitovaná a rovněž se předpokládalo, že k neuropatologickým procesům v mozku a projevu vnějších klinických symptomů dochází současně (Jack et al., 2011; McKhann et al., 1984). Ve světle nových poznatků však v roce 2011 NIA (National Institute on Aging) a AA (Alzheimer's Association) publikovali nová kritéria (Albert et al., 2011; Jack et al., 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011). Zásadními změnami je identifikace tří fází AN, diagnostika pomocí biomarkerů, diferenciální diagnostika jiných neurodegenerací a také lepší diferenciací mezi neuropatologickými procesy a klinickými symptomy jakožto důsledky těchto procesů (Cummings, 2012; Jack et al., 2011). O kodifikaci původní kritérií se významně zasadila také IWG (International Work Group) se svými revizemi (Dubois et al., 2010, 2014).

1.1 Stadia Alzheimerovy nemoci

Podle nových kritérií NIA-AA, popřípadě IWG, je AN chápána jako onemocnění mající tři základní stadia, a to stadium preklinické, mírné kognitivní poruchy (MCI) a stadium demence, zatímco dříve AN odkazovala pouze až na stadium demence (Cummings, 2012). Kritéria z roku 1984 neumožňovala identifikovat kognitivní narušení dříve než za hranicí demence. Původní koncept selhal zachytit AN jako kontinuum progredujících neuropatologických procesů, kdy demence představuje pouze konečný úsek tohoto kontinua.

V současnosti je již zjevné, že kognitivní deficity se jakožto důsledek patofyziologických procesů vyvíjí postupně, a významně vzrostl zájem o fáze předcházející AD (Jack et al., 2011). Tento posun těžiště výzkumu i neuropsychologické diagnostiky do raných fází AN souvisí s rozvojem lepšího porozumění neuropatologickým mechanismům u AN, středem zájmu posledních let byla zejména fáze MCI, v současnosti se však těžiště posouvá ještě dále do preklinické fáze (Nikolai et al., 2016). Časná diagnostika AN umožňuje efektivnější intervenci, zejména za využití nových farmak zpomalujících progresi onemocnění (Dubois et al., 2016). Rovněž pro úspěšnost klinického testování jsou nutná přesná kritéria umožňující zařazení vhodných pacientů do procesu testování (Cummings, 2012).

1.1.1 Preklinické stadium

Preklinické neboli asymptomatické stadium AN představuje úsek od započetí neuropatologických procesů až do doby prvních pozorovatelných klinických projevů, přičemž toto období může trvat deset i více let (Sperling et al., 2011). Prokazatelnost tohoto stadia je

téměř výhradně závislá na využití biomarkerů (Jack et al., 2011). Jedinci v preklinickém stadiu sice již vykazují známky AN neuropatologie, avšak mohou být klinicky naprosto asymptomatictí či vykazují pouze velmi mírné zhoršení nesplňující kritéria pro MCI (Sperling et al., 2011). V rámci neuropsychologické diagnostiky je možné toto stadium zachytit pouze opakovaným testováním jedince komplexními neuropsychologickými bateriemi, které jsou schopny registrovat i drobné zhoršování v čase. Takové baterie jsou ale velmi náročné a nepraktické pro opakované testování, momentálně se uvažuje o širším uplatnění administrace baterie online pacientem samotným (Vyhnálek & Nikolai, 2017).

Pro neuropsychologii je zajímavý i koncept subjektivního kognitivního poklesu (SCD) zahrnující pacienty, kteří, ačkoliv v neuropsychologických testech pro MCI skórují v rámci norem a zároveň netrpí žádným psychiatrickým onemocněním vysvětlujícím jejich obtíže, pociťují trvalý kognitivní pokles ve srovnání s předchozím stavem (Jessen et al., 2014; Nikolai et al., 2016). Pacienti se subjektivními stížnostmi však představují různorodou skupinu zahrnující jednak jedince v preklinickém stadiu AN, jednak i jedince, kteří neurodegenerativním onemocněním netrpí (Vyhnálek & Nikolai, 2017). Do budoucna by rozvoj tohoto konceptu mohl napomoci identifikování pacientů v preklinické fázi AN (Jessen et al., 2014) a již v současnosti SCD napomáhá při výběru vhodných pacientů k opakovanému neuropsychologickému testování pro detekci kognitivního poklesu (Nikolai et al., 2016).

Sperling et al. (2011) postulují, že do budoucna bychom mohli být schopni diagnostikovat AN již v preklinickém stadiu. Takové zpřesnění diagnostiky by bylo významným přínosem z hlediska možností léčby AN. Předpokládá se, že intervence by mohly být mnohem efektivnější, pokud započaty velmi častě v presymptomatickém stadiu, například anti-amyloidová léčba (Caselli & Reiman, 2013). V současnosti nejsme schopni s jistotou predikovat pozdější rozvoj klinických symptomů a AD, avšak jedinci s neuropatologickými změnami mají vyšší riziko konverze do AD (Sperling et al., 2011). Navzdory zvýšení zájmu o predementní stadia AN je tedy výzkum v této oblasti stále nedostačující a časná diagnóza AN čelí ještě mnohým překážkám (Dubois et al., 2016).

1.1.2 Mírná kognitivní porucha (MCI)

Koncept MCI byl vytvořen zejména za účelem odlišit pacienty s rizikem dalšího poklesu kognitivních funkcí a konverze do demence (Nikolai, Bezdíček, Vyhnálek, & Hort, 2012). Dle NIA-AA (Albert et al., 2011) musí jedinci pro diagnózu AN-MCI splňovat čtyři kritéria: subjektivní stížnosti na změnu kognice, narušení jedné nebo více kognitivních domén,

zachování soběstačnosti (nenarušené aktivity denního života) a nepřítomnost syndromu demence. Pro diagnózu AN-MCI je klíčová intraindividuální změna v čase, tedy výkon pacienta musí být srovnán s jeho předchozím stavem nebo s očekávaným výkonem dle norem (Albert et al., 2011). MCI koncept se netýká nutně pouze AN, ale i dalších neurodegenerací, kterými mohou pacienti trpět. Cílem AN-MCI kritérií je tedy snaha odlišit mezi MCI pacienty ty, jejichž obtíže jsou zapříčiněny AN (Nikolai et al., 2016).

Běžně se rozlišují čtyři hlavní subtypy MCI podle toho, zdali se jedná o amnestickou (aMCI) či neamnestickou (naMCI) a jednodoménovou (single-domain, MCI_{sd}) nebo vícedoménovou (multiple-domain, MCI_{md}) variantu. Pacienti s narušením paměti jsou označeni jako aMCI, pacienti bez narušení paměti avšak s narušenými jinými kognitivními doménami jsou označeni jako naMCI. Pacienti vykazující deficit pouze v rámci jedné kognitivní domény představují MCI_{sd}, pacienti vykazující deficity ve více oblastech MCI_{md}. Jednotlivé kombinace tedy tvoří tyto subtypy: aMCI_{sd}, aMCI_{md}, naMCI_{sd}, naMCI_{md}. Varianta aMCI je typická spíše následnou konverzí do AN, zatímco naMCI jedinci častěji než u aMCI vykazují jinou neurodegenerativní etiologii, například VD nebo FTD (Nikolai & Vyhnálek, 2017).

Pro ustanovení objektivního kognitivního deficitu jsou vhodné neuropsychologické testy kognitivních funkcí, MCI pacienti obvykle skórují -1 až -1,5 směrodatné odchylky pod průměrem normativních dat (Albert et al., 2011). Běžně se využívají fixní nebo flexibilní neuropsychologické baterie, přičemž se hodnotí zejména pět kognitivních domén: paměť, pozornost a pracovní paměť, exekutivní funkce, fatické funkce a vizuospeciální schopnosti (Nikolai et al., 2016). V zahraničí k nejpoužívanějším bateriím patří Uniform Data Set (UDS) ustanovený z iniciativy NIA poprvé v roce 2005, v současnosti je aktuální verze 3.0 z roku 2015 zohledňující i nová NIA-AA kritéria z roku 2011 (Weintraub et al., 2017). V ČR se běžně využívá předchozí druhá verze UDS-Cz 2.0, pro kterou nedávno Nikolai et al. (2018) publikovali normativní studii.

Specificita samostatného neuropsychologického vyšetření je však nedostatečná (Vyhnálek & Nikolai, 2017). Využití více diagnostických metod může významně zvýšit přesnost diagnózy a odhadu progresu do demence (Nikolai et al., 2012). Podle nových kritérií (Albert et al., 2011) biomarkery mohou napomoci rozpoznat správnou etiologii v pozadí MCI a odhadnout další progres nemoci. Například ve studii Hertze et al. (2010) MCI pacienti s CSF AN biomarkery (nízká hladina beta amyloidu a vysoká hladina tau proteinu) měli podstatně zvýšené riziko konverze do AD. Autoři studie tedy tvrdí, že biomarkery nám mohou pomoci

identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem konverze do AD, ale specifická a pozitivní prediktivní hodnota jsou zatím nedostačující.

1.1.3 Alzheimerova demence

Ve stadiu demence, na rozdíl od předchozího stadia MCI, již dochází k narušení soběstačnosti, tedy demence výrazně omezuje aktivity denního života jedince (Nikolai et al., 2016). McKhann et al. (2011) v rámci NIA-AA kritérií kromě narušení soběstačnosti zdůrazňují pozvolný nástup symptomů a průkazné zhoršení kognice v čase, přičemž nejčastěji narušenými kognitivními doménami jsou paměť, fatické, vizuoprostorové a exekutivní funkce. Podle NIA-AA kritérií přesnost diagnózy může, ale nemusí, být podpořena biomarkery. Demence tedy představuje konec spektra AN a vzhledem k pokročilosti onemocnění je léčebná intervence v tomto stadiu velmi omezená (Vyhnálek & Nikolai, 2017).

Syndrom demence zahrnuje celé spektrum závažnosti od mírné až po těžkou demenci a rovněž její různé typy, přičemž jednotlivé demence může být obtížné diferencovat a odlišit AD od VD, FTD, LBD a podobně (McKhann et al., 2011). Tato různá neurodegenerativní onemocnění sice mají každá svůj typický kognitivní profil, avšak v pokročilejších fázích demence je kognice narušena tak závažným a komplexním způsobem, že se rozdíly mezi jednotlivými typy demence stírají a diferenciální diagnostika pouze na základě neuropsychologického vyšetření se stává velmi nesnadnou (Nikolai et al., 2016).

Závažnosti demence je třeba přizpůsobit neuropsychologické vyšetření, v pokročilejším stadiu pacienti již nezvládají vyšetření komplexními neuropsychologickými bateriemi a mnohdy je vhodné zvolit spíše screeningové testy, zejména pro dlouhodobé sledování stavu a opakované testování (Nikolai et al., 2016). V českém prostředí se nejčastěji jako „zlatý standard“ využívá MMSE (Štěpánková et al., 2015), který má sice vysokou specifitu, ale nižší senzitivitu pro MCI, a rovněž je jeho využití zpoplatněno (Nikolai et al., 2013). Maximální skóre u MMSE je 30 bodů, v ČR je norma ustanovována obvykle do 27 bodů, suspekce MCI 26-25 bodů, 24 bodů je používaný cut-off pro AD, s tím že 24-18 bodů je lehká demence, 17-6 středně těžká demence a 5 bodů a méně demence těžká (Štěpánková et al., 2015). Vhodnou alternativou MMSE může být MoCA (Kopecek et al., 2017) a další testy. Samotné screeningové testy však nestačí pro stanovení diagnózy AN (Nikolai et al., 2012).

1.2 Biomarkery Alzheimerovy nemoci

V rámci včasné diagnostiky mají významnou roli biomarkery, které v kombinaci s neuropsychologickým vyšetřením v současnosti umožňují nejpřesnější diagnózu a predikci rozvoje onemocnění (Nikolai et al., 2016). V souladu s tímto poznáním jsou kritéria IWG, která pro diagnózu konkrétní fáze AN vyžadují využití jak klinického vyšetření, tak i biomarkerů (Dubois et al., 2010). Naopak v rámci NIA-AA kritérií je využití biomarkerů volitelné a klinická kritéria jsou považována za diagnosticky dostačující pro účely běžné praxe (Cummings, 2012; McKhann et al., 2011), což se ale týká pouze fází MCI a AD, pro rozpoznání preklinické asymptomatické fáze AN jsou biomarkery pochopitelně nutné (Jack et al., 2011).

Biomarkery se rozumí fyziologické, biochemické nebo anatomické parametry, které lze měřit in vivo a které reflektují konkrétní neuropatologické procesy doprovázející určité onemocnění (Jack et al., 2011). Nejčastěji se u AN používají dva typy biomarkerů: beta amyloid a tau protein. Typicky se analyzuje mozkomíšní mok a hodnotí se kvantitativně, u AN v něm bývá hladina beta amyloidu snižena, hladina tau proteinu naopak zvýšená. V případě tau proteinu se v mozkomíšním moku měří jak celkový tau protein, který je nespecifickým znakem poškození neuronů, tak i pro AN specifičtější hyperfosforylovaný tau protein (Albert et al., 2011; Vyhnálek & Nikolai, 2017). Dále se může využít zobrazovacích metod, zejména PET, kde je možnost hodnotit jak kvantitativně, tak i kvalitativně (McKhann et al., 2011), popřípadě SPECT a v neposlední řadě MRI, a to zejména pro identifikaci atrofie hipokampu nebo mezeitemporálních oblastí, což také poukazuje na AN neuropatologii (Albert et al., 2011; Vyhnálek & Nikolai, 2017). Vývoj dostatečně senzitivních i specifických metod pro měření AN biomarkerů je klíčový pro testování nových léčiv a časnou diagnostiku v presymptomatickém stadiu AN (Hempel et al., 2010).

Navzdory množství nových poznatků je využití mnohých biomarkerů v diagnostice je poměrně omezené. Validita některých metod je stále sporná, je problematické provést standardizace v různých oblastech a stanovit cut-off hodnoty. Obtížné je i spolehlivě interpretovat výsledky, zejména pokud jsou jednotlivé biomarkery mezi sebou rozporu (Albert et al., 2011; Hort et al., 2007). Kvůli těmto a dalším limitacím je dle NIA-AA kritérií využití biomarkerů vhodné zatím jen pro zpřesnění diagnózy AN ve výzkumných studiích, klinickém testování anebo volitelně ve vhodných klinických podmínkách, nikoliv však v rámci rutinní diagnostiky (McKhann et al., 2011). Zejména lumbální punkce nutná pro získání vzorku mozkomíšního moku je pacienty

subjektivně vnímána jako invazivní zákrok, který tudíž lze u geriatrické populace jen těžko běžně uplatnit (Nikolai et al., 2012).

Své uplatnění ve výzkumu biomarkerů AN nalézají i genetické testování. Jsou identifikovány různé polymorfismy a mutace zvyšující riziko rozvoje AN, například apolipoproteiny E, kdy nejčastěji je v souvislosti s AN zmiňována alela ApoE4 (Hampel et al., 2010). Kvůli své nedostatečné specifitě však tyto genetické biomarkery do NIA-AA kritérií zařazeny nebyly, nicméně kritéria uznávají, že výskyt mutace v genu pro amyloidový prekurzorový protein (APP) nebo presenilin (PSEN1 a PSEN2) zvyšuje jistotu diagnózy AN (McKhann et al., 2011). Do budoucna by genetický screening mohl významně napomoci identifikaci jedinců s vysokou pravděpodobností rozvoje AN (Hampel et al., 2010).

V širším pojetí lze biomarkery chápat jako měřitelnou vlastnost indikující fyziologický nebo patologický stav organismu, a tedy lze mezi biologické biomarkery zařadit i měření stavu kognice v rámci neuropsychologického vyšetření, či měření čichu čichovými testy (Vyhnálek, 2015), kterým se věnuje následující kapitola.

2. Čichový deficit jako biomarker Alzheimerovy nemoci

Ačkoliv může být v neurologii vyšetření čichu často opomíjeno, v posledních desetiletích se mu věnuje více pozornosti zejména v souvislosti neurodegeneracemi (Barresi et al., 2012; Magerová et al., 2008), popř. jinými neuropsychiatrickými poruchami (Dudová & Hrdlička, 2009). Z neurodegenerací je čichový deficit nejvíce zkoumán u PN a AN (Martinec Nováková, Štěpánková, Vodička, & Havlíček, 2015; Meshulam, Moberg, Mahr, & Doty, 1998). Konkrétně u AN v rámci neurodegenerativních procesů dochází k narušení čichových struktur, a to patrně již ve velmi rané fázi, kdy histopatologické změny postupují oblastmi temporálního laloku a narušují struktury centrální čichové dráhy, což patrně způsobuje narušení čichové identifikace již v rané fázi AN (Magerová et al., 2008).

Čichový deficit v mnohých studiích dobře predikuje konverzi do demence (Adams et al., 2018; Conti et al., 2013; Devanand et al., 2000, 2015) nebo detekuje MCI (Kirkpatrick et al., 2006), tudíž je zde výrazný potenciál využití narušení čichu jakožto časného biomarkeru AN. Například ve studii Devanand et al. (2015) čichový test UPSIT predikoval konverzi do demence lépe než test verbální epizodické paměti SRT (Selective Reminding Test) nebo objem hipokampu na MRI. Rovněž je zkoumáno možné využití čichového deficitu v diferenciální diagnostice neurodegenerací (Yoon, Kim, Moon, Yong, & Hong, 2015). Nicméně určité zhoršení čichu je přirozeným důsledkem stárnutí, což klade nároky na neuropsychologickou diagnostiku a její schopnost rozlišit mezi zhoršením čichu vlivem pouhého stárnutí a narušením čichu v důsledku AN či jiné neurodegenerativní patologie (Zhang & Wang, 2017).

Klinické měření čichu se nazývá olfaktometrií, využívá se metod objektivních (fMRI, SPECT, reflexní či respirační olfaktometrie nebo čichové evokované potenciály) a subjektivních ve formě psychofyzických čichových testů založených na metodě nucené volby (UPSIT, Sniffin' Sticks a další) (Barresi et al., 2012; Dudová & Hrdlička, 2009). Hlavní nevýhodou objektivních metod je jejich finanční náročnost, zejména z hlediska k nim využívaných přístrojů (Martinec Nováková, Štěpánková, Vodička, & Havlíček, 2015). K měření čichových funkcí v neuropsychologii je vhodné využívat právě zmiňovaných subjektivních psychofyzických čichových testů, jelikož subjektivní posouzení vlastního čichu pacienty není spolehlivé (Nordin, Monsch, & Murphy, 1995). Čichové testy mohou napomoci časně a přesnější diagnostice AN (Velayudhan et al., 2015). Kombinace screeningového testu AN a čichového testu může významně zpřesnit diagnostiku (Quarmley et al., 2017). Čichové testy ve srovnání s kognitivními testy mají tu výhodu, že nejsou ovlivněny vzděláním (Fusetti et al.,

2010). V kontrastu s CSF biomarkery je další výhodou čichových testů jejich neinvazivnost, snadné vyhodnocení, a v případě využití pouze testu čichové identifikace i časová nenáročnost. Čichové testy jsou tedy vhodné pro potencionální využití v každodenní praxi (Martinec Nováková et al., 2015).

Poruchy čichu můžeme dělit na kvantitativní a kvalitativní. Mezi kvantitativní poruchy zařazujeme hyposmii (sníženou schopnost čichového vnímání), anosmii (úplná ztráta čichu) a hyperosmii (zvýšené vnímání čichových podnětů) (Magerová et al., 2008). V souvislosti s kvalitativními poruchami čichu mluvíme o dysosmii, tedy vnímání jiné kvality podnětu než odpovídá skutečnosti, řadí se zde například parosmie (zkreslené vnímání pachu), heterosmie (neschopnost rozlišovat mezi pachy) fantosmie (čichové halucinace) či specifická anosmie (neschopnost rozeznat konkrétní pachy) (Martinec Nováková et al., 2015). V souvislosti s AN nás však nejvíce zajímají konkrétně až čichová detekce neboli čichový práh (OT), čichová diskriminace (OD) a čichová identifikace (OI), popřípadě i čichová paměť (Magerová et al., 2008). Testy měřící čichový práh můžeme považovat za kvantitativní, testy měřící čichovou diskriminaci a identifikaci někteří autoři považují za spíše kvalitativněji orientované (Simmen & Briner, 2006).

2.1. Čichové schopnosti

Výzkumné studie zaměřující se na poruchy čichu u AN ne vždy přináší konzistentní výsledky. Většina studií se však shoduje na tom, že u AN v určitém bodě dochází k narušení všech tří zmiňovaných čichových schopností: čichového práhu, diskriminace a identifikace (Djordjevic et al., 2008; Förster et al., 2010; Marigliano et al., 2014), ale jejich výsledky se mnohdy rozcházejí ohledně toho, kdy v průběhu AN k narušení těchto domén dochází, jak se mezi sebou liší, zdali jsou na sobě nezávislé a nakolik korelují s různými neuropsychologickými kognitivními testy nebo pozdější progresí do AD a podobně.

Například Djordjevic et al. (2008) ve své studii dospěli k závěru, že u MCI dochází k narušení všech tří domén, přičemž později ve stadiu AD je narušení více markantní, avšak výsledky z testů OT a OI u MCI skupiny více korelovaly s výsledky testů kognice, zatímco abnormální výsledky v OD autoři připisovali na vrub narušenému čichovému práhu. Mnohé studie se zaměřují pouze na čichovou identifikaci, která se zdá být narušena výrazněji a dříve než zbylé dvě schopnosti (Conti et al., 2013; Eibenstein, Fioretti, Simaskou, et al., 2005; Liang et al., 2016; Quarmley et al., 2017; Roberts et al., 2016; Vyhnalek et al., 2015).

2.1.1. Čichový práh

Testy čichového prahu umožňují kvantifikovat míru narušení čichu, nicméně nevypovídají nic o příčině a povaze tohoto narušení (Simmen & Briner, 2006). Při neuropsychologickém měření čichového prahu se testovanému jedinci předkládají čichové podněty o stoupající koncentraci, typicky PEA (vůně růže) nebo n-butanol. Spolu s tímto čichovým stimulem se prezentují i čichově neutrální stimuly a jedinec je tak vystaven možnosti nucené volby, tedy má za úkol odlišit cílový čichový stimul od stimulů neutrálních. Používá se větší množství různých koncentrací, začíná se u nejslabší a postupuje se k intenzivnějším, dokud jedinec opakovaně správně neidentifikuje cílový čichový stimul. Poté dochází ke zpětnému postupu a testovanému jedinci jsou sestupně předkládány čichové podněty předchozích slabších koncentrací, dokud jedinec neučiní chybu, a postupuje se poté opět dopředu ke vzrůstajícím koncentracím. Administrátor testu se tak snaží stanovit nejslabší koncentraci odorantu, kterou je testovaný jedinec schopen spolehlivě detekovat (Djordjevic et al., 2008; Martinec Nováková et al., 2015). Nicméně takový test může být časově náročnější (Simmen & Briner, 2006), avšak v kontrastu s testem identifikace nevyžaduje zapojení mnoha kognitivních funkcí, jelikož je čichový práh ovlivněn spíše periferně (Eibenstein, Fioretti, Simaskou, et al., 2005).

Z výzkumných studií zaměřujících se na narušení čichového prahu v souvislosti AN je patrné, že k narušení OT dochází spíše až v pozdějších fázích onemocnění, zejména v kontrastu s OI (Koss, Weiffenbach, Haxby, & Friedland, 1988; Serby, Larson, & Kalkstein, 1991).

2.1.2. Čichová diskriminace

V testech čichové diskriminace má testovaný jedinec za úkol správně rozlišovat, které z prezentovaných čichových stimulů jsou odlišné a které stejné. Využívá se různých kvalit pachů v nadprahových koncentracích. V některých testech jsou jedinci prezentovány dva podněty, které jsou buď stejné, nebo odlišné, v jiných testech jsou prezentovány tři čichové podněty, přičemž jedinec má identifikovat jeden odlišný podnět z trojice (Djordjevic et al., 2008; Martinec Nováková et al., 2015).

V kontrastu s čichovou identifikací je role čichové diskriminace u AN poměrně nejasná. Avšak ve studii Sohrabi et al. (2012) se OD ukázala být lepším prediktorem pozdějšího kognitivního poklesu než například OI.

2.1.3. Čichová identifikace

V testech čichové identifikace jsou vyšetřovanému jedinci prezentovány jednotlivé čichové podněty, které má správně pojmenovat, a to buď vlastními slovy (volná identifikace) nebo nucenou volbou z několika (obvykle čtyř) alternativ (identifikace s nápovědou), popřípadě se využívá i nápověda ve formě obrázků (Martinec Nováková et al., 2015). Využívá se různý počet i různé druhy pachů, obvykle část pachů je související s jídlem a zbylé jsou s jídlem nesouvisející.

Čichová identifikace je v souvislosti s AN zkoumána nejpodrobněji a v současnosti se jeví být nejvýrazněji a nejčasněji narušenou čichovou schopností u AN (Rahayel, Frasnelli, & Joubert, 2012; Roalf et al., 2017). Jak již bylo zmíněno výše, právě na tuto čichovou schopnost výzkumné studie zaměřují nejvíce. Devanand et al. (2000) dospěli k závěru, že OI deficit je charakteristický u jedinců s aMCI a pravděpodobností konverze do AD. Navíc dodávají, že zvýšené riziko konverze měli ti jedinci, kteří si svého OI deficitu nebyli vědomi.

Co se týče jednotlivých subtypů MCI, Vyhnálek et al. (2015) udávají, že u aMCI a naMCI dochází ke shodnému narušení OI, avšak výsledky testu OI korelovaly s výsledky neuropsychologických testů pouze u aMCI, u naMCI nikoliv. V jiné studii (Magerová, Vyhnálek, Laczó, Bojar, & Hort, 2008) se však narušení OI u skupiny naMCI prokázat nepodařilo, pouze u aMCI. Další studie od autorů Lehrner, Pusswald, Gleiss, Auff, & Dal-Bianco (2009) naznačuje, že čichová identifikace je nejvýrazněji narušena u aMCI_{md} subtypu, u kterého je rovněž větší riziko rozvoje AD. Vidíme tedy, že poznatky ohledně narušení OI u různých subtypů MCI jsou inkonzistentní a počet studií, které toho zkoumají, je nedostatečný. Některé studie se tak při zkoumání čichu u AN zaměřují pouze na amnestickou variantu MCI (Roberts et al., 2016).

Čichová identifikace je však nutně komplexní schopností, která vyžaduje nejenom intaktní smyslové vnímání, ale i kognitivní funkce, zejména fatické (sémantické). Správná identifikace pachu zahrnuje schopnost pach detekovat, diskriminovat, rozpoznat a vybavit si jeho konkrétní název (Morgan, Nordin, & Murphy, 1995). Ve srovnání s pouhou detekcí pachu (čichový práh) je čichová identifikace více ovlivněna kognitivním stavem jedince (Serby, Larson, & Kalkstein, 1991). Zhoršený výkon v testech OI typu UPSIT může být tedy alespoň částečně způsoben kognitivními deficity, zejména fatickými, způsobující obtížnější interpretaci názvů pachů (Morgan, Nordin, & Murphy, 1995).

2.1.4. Kognitivní koreláty čichových schopností

Existují studie zaměřující se přímo na potenciaální kognitivní koreláty různých schopností měřených čichovými testy. Hedner, Larsson, Arnold, Zucco, & Hummel (2010) zkoumali možné souvislosti testů kognice a všech tří nejkoumanějších čichových schopností: čichového prahu, diskriminace a identifikace, přičemž získané výsledky indikovaly signifikantní zapojení kognitivních funkcí v případě čichové identifikace a diskriminace, nikoliv však u čichového prahu, o kterém se původně domnívali, že by mohl souviset s narušenými exekutivními funkcemi. Naopak Dulay, Gesteland, Shear, Ritchey, & Frank (2008) udávají možné ovlivnění jak čichové identifikace, tak i čichového prahu, kognitivními deficity.

Narušení čichu může souviset se sníženou rychlostí kognitivního zpracování, zhoršenou pozorností a pracovní pamětí, narušenou verbální pamětí, slovní zásobou či konfrontačním pojmenováváním (Dulay et al., 2008). Nejvíce je tento potenciaální problém zkoumán v souvislosti s čichovou identifikací, která se jeví být výrazně ovlivněnou kognitivním fungováním (Dulay et al., 2008; Larsson, Nilsson, Olofsson, & Nordin, 2004; Morgan et al., 1995).

Je tedy možné se domnívat, že narušení OI se může odvíjet právě od oslabených fatických funkcí (Roalf et al., 2017). Například deficit pojmenovávání se objevuje již v raných fázích AN, ale charakter a způsob progresu tohoto deficitu je nejasný (Silagi, Bertolucci, & Ortiz, 2015). Pojmenovávání se v neuropsychologické praxi typicky měří Boston Naming Testem (BNT), při kterém jsou testovanému jedinci předkládány obrázky různých objektů, které se má pokusit spontánně pojmenovat, v případě neúspěchu je mu pak poskytnuta nejprve sémantická nápověda, poté nápověda fonemická (Zemanová et al., 2016). Neúspěch v testu pojmenovávání může být způsoben jak selháním vizuální rekognice, tak i sémantickým selháním. Vzhledem k extenzivnímu postupu neuropatologických procesů u AN je výsledná anomie nejspíše způsobena narušením vícero oblastí zodpovědných za různé kognitivní funkce (Silagi et al., 2015). Jelikož tedy dochází k narušení OI i pojmenovávání hned v nejranějších fázích AN, je třeba výzkumně ověřit, nakolik spolu tyto deficity mohou souviset. Většina studií týkajících se OI však tento problém opomíjí.

Dále je u procesu čichové identifikace patrný podíl deklarativní i nedeklarativní paměti (Magerová et al., 2008). Roalf et al. (2017) argumentují, že využití metody nucené volby, se kterými operují čichové testy jako UPSIT nebo SS, není dostačující pro diferenciaci mezi smyslovým a kognitivním deficitem. Devanand et al. (2010) zmiňují, že OI v sobě zahrnuje

verbální paměť a schopnost pojmenovávání, a tedy ve své studii sledovali i možnou souvislost mezi OI a testy měřícími verbální paměť (SRT) a pojmenovávání (BNT) a ve výsledku skutečně UPSIT skóry pozitivně korelovaly s SRT i BNT a také s kategorickou verbální fluencí. Autoři studie tedy dospívají k závěru, že OI závisí jak na sensorických funkcích a vnímání, tak i na sémantické paměti, nicméně narušenou OI nelze vysvětlit pouze kognitivními deficity. Například středně silná korelace mezi UPSIT a SRT vysvětlila přibližně 11% společné variability.

Na druhou stranu pravděpodobně právě toto zapojení kognitivních funkcí činí testy OI tak úspěšnými při detekci AN ve srovnání například s OT, jelikož testují jakousi komplexní funkční integritu (Förster et al., 2010). Zapojení paměťových funkcí při OI by zároveň mohlo osvětlit výsledky studie Roberts et al. (2016), ve které se OI deficit projevil pouze u amnestické varianty MCI, u neamnestické nikoliv. Nicméně Vyhnálek et al. (2015) ve své studii dochází k odlišným výsledkům a reportují narušení OI jak u aMCI, tak u naMCI, u aMCI však výsledky testu OI korelovaly zejména s paměťovými a vizuokonstruktivními funkcemi, u naMCI ale žádný podobný kognitivní korelát s OI objeven nebyl. Další studie týkající se této problematiky chybí. Které konkrétní oblasti mozku jsou zodpovědné za schopnosti jako OI je nejasné a možné kognitivní koreláty OI je třeba dále podrobněji zkoumat (Devanand et al., 2010).

Djordjevic et al. (2008) využili vedle testu UPSIT i kontrolní test vizuální identifikace (Picture Identification Test, PIT), který byl svým provedením analogický UPSIT testu avšak zacílený na vizuální modalitu místo čichové. Výzkumným subjektům bylo předloženo 40 obrázků, pro něž měli vybrat správný název z nabídky 4 názvů. A zatímco MCI skupina si vedla signifikantně hůře v UPSIT ve srovnání se skupinou kontrolní, v testu vizuální identifikace na tom obě skupiny byly stejně. Podobný kontrolní vizuální test byl proveden i pro čichovou diskriminaci se stejnými výsledky. Autoři tedy toto považují za možný důkaz toho, že dané čichové deficity nemohou být vysvětleny deficity kognitivními, jelikož čichové i vizuální úkoly měly identické kognitivní požadavky, ale MCI skupina vykazovala zhoršení pouze v identifikaci čichové – autoři nicméně nevyvracují možný efekt stropu u vizuálního úkolu. Rovněž byl v této studii blíže zkoumán možný vliv narušeného pojmenovávání (měřeného BNT) na výsledky UPSIT. Pearsonův korelační koeficient pro BNT a UPSIT byl 0,53 ($p < 0,01$), ale po kontrole vlivu BNT skupina MCI stále vykazovala signifikantně narušenou čichovou identifikaci. Daná studie tedy přichází s odlišným poznáním ohledně možného vlivu kognitivních deficitů na OI a přichází se metodologicky zajímavým řešením tohoto problému.

Podobné řešení volili i Morgan, Nordin a Murphy (1995), kteří rovněž využili testu PIT v kombinaci UPSIT a testem čichové detekce, navíc za účelem prozkoumání možného vlivu sémantických deficitů využili i Child Odor Identification Test, který místo slovních názvů pachů obsahuje obrázky, podle kterých má testovaný jedinec pach identifikovat. V rámci této studie byla OI horší než identifikace vizuální u AN pacientů, a to i v případě, kdy byly minimalizovány sémantické nároky použitím obrázků. Čichová detekce měla určitý vliv na OI, avšak pouze v omezené míře.

Analogie čichu a vizuální percepce však může být dvousečná, jak poukazují například Stevenson & Boakes (2003), čichová percepce se v kontrastu s jinými smysly jeví být odlišnou a specifickou, zejména a vztah mezi jazykem a olfakcí je mnohem silnější než je tomu u jiných smyslů. S podobnými závěry přichází i Olofsson & Gottfried (2015), když zmiňují, že čichová identifikace je mnohem obtížnějším úkolem než vizuální identifikace, a to i u zdravých jedinců.

2.2. Čichové testy využívané v neuropsychologii

Jak již bylo zmíněno, v neuropsychologii se v zahraničí k měření čichu nejčastěji používají testy UPSIT a Sniffin' sticks. Bohužel ani jeden z těchto testů nebyl standardizován nebo validován pro českou populaci. Pro jejich důležitost jsou zde tedy prezentovány oba tyto testy, avšak zmiňován je i český Motol Hospital Smell Test (MHST) představující ojedinělý počin vytvořit test čichové identifikace speciálně pro české prostředí.

2.2.1. University of Pennsylvania Smell Identification Test

Kvůli absenci testů zaměřujících se na čichové dysfunkce v klinické praxi Doty s kolegy (Doty, Shaman, & Dann, 1984; Doty, Shaman, Kimmelman, & Dann, 1984) vyvinuli test čichové identifikace známý pod zkratkou UPSIT. Jedná se o nejobsáhlejší test OI se 40 položkami využívající mikroenkapsulovaných krystalů (tzv. „scratch-and-sniff“ technologie), který si pacient může snadno administrovat sám. Test se skládá ze 4 malých sešitů, z nichž každý obsahuje celkem 10 odorantů, co strana, to jeden odorant. Ve spodní části každé strany je proužek představující odorizované políčko, ze kterého respondent uvolní pach poškrábáním políčka tužkou. V horní části každé strany je pak nabídka 4 názvů odorantů, ze kterých respondent vybírá metodou nucené volby (Doty, Shaman, Kimmelman, et al., 1984). Existuje i několik jazykových verzí testu, kdy některé podněty mohou být uzpůsobeny danému kulturnímu prostředí, v ČR se využívá verze německá (Martinec Nováková et al., 2015).

Výsledkem testu je počet správných identifikací, který se srovná s příslušnými normami, což může poskytnout informace o stavu čichu (normosmie, různé stupně hyposmie až úplná anosmie) a percentil pro příslušnou věkovou skupinu a pohlaví (Doty, 2015). Reliabilita testu je uspokojivá, po intervalu 6 měsíců mezi měřeními byla test-retest reliabilita UPSIT velmi vysoká, Pearsonovo $r = 0,918$, $p < 0,001$ (Doty et al., 1984). Podobně je na tom i vnitřní konzistence testu, která je velmi vysoká pro kompletní i zkrácené verze UPSIT (Doty, Frye, & Agrawal, 1989).

Nevýhodou testu může být jeho délka, například ve srovnání s 16položkovým testem OI ve Sniffin' Sticks. Administrace plné verze UPSIT může trvat 10-25 minut, avšak později byla pro potřeby kratšího testování do 5 minut vyvinuta i zkrácená 12položková verze testu B-SIT (Brief Smell Identification Test, někdy také Cross-Cultural Smell Identification Test) obsahující pouze všeobecně známé kulturně univerzální odoranty (Doty, Marcus, & Lee, 1996).

Jako další nevýhody lze jmenovat poměrně nízkou intenzitu odorantů, kvůli čemuž může test nežádoucně korelovat s testem čichového prahu. Problémem jsou i chybějící české normy a obecně nepřizpůsobení testu na české podmínky, jelikož některé odoranty mohou být kulturně specifické. Vzhledem k tomu, že jsou UPSIT sešity vhodné pouze k jednorázovému použití, je výraznou nevýhodou i finanční nákladnost testu (Martinec Nováková et al., 2015).

2.2.2. Sniffin' Sticks

Test Sniffin' Sticks byl vyvinut ke konci 90. let v Německu jako alternativa k tehdy již dobře známému testu UPSIT. Cílem bylo vytvořit přenosný čichový test vhodný pro mnohonásobné používání, který by zahrnoval jak verbálně (čichová identifikace) tak i neverbálně (čichová diskriminace) zaměřené nadprahové testy v kombinaci s testem čichového prahu (Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli, & Kobal, 1997). Takto komplexní metoda nebyla v té době dostupná, široce rozšířený UPSIT postihoval pouze čichovou identifikaci, navíc byl vyvinutý v USA a tedy některé jeho odoranty byly kulturně specifické (Wolfensberger, Schnieper, & Welge-Lüssen, 2000).

Sniffin' Sticks využívají technologie čichových per, která vypadají jako fixy napuštěné různými odoranty. Test je administrovatelný pouze proškoleným odborníkem, nikoliv tedy pacientem samotným (Hummel et al., 1997). Kompletní sada Sniffin' Sticks zahrnuje 112 odorizovaných per, 16 tripletů pro OT, 16 tripletů pro OD a 16 per pro OI. V průběhu testování je každé podnětové pero prezentováno pouze jednou (s výjimkou zpětného postupu v OT). Test by měl

být provádět v dobře odvětrávané místnosti, examinátor by měl při testování používat bavlněné rukavice nebo mít ruce umyté pouze vodou bez použití mýdla. Testovaný jedinec nesmí kouřit, jíst ani pít jiné nápoje než vodu alespoň 15 minut před testem (Rumeau, Nguyen, & Jankowski, 2016). Pro prezentaci odorantu se z pera odstraní víčko, špička pera se přiblíží asi 2 cm od nosních dírek testovaného jedince na několik sekund a poté se pero opět uzavře, aby se zabránilo předčasnému vyprchání odorantu. Takový test je vhodný i pro izolované laterální testování jednotlivých nosních dírek (Wolfensberger et al., 2000). Mezi jednotlivými subtesty by měl být interval 3-5 minut (Rumeau et al., 2016).

Test čichového prahu se vyrábí nejčastěji s n-butanolem jakožto odorantem, popř. existuje i varianta s PEA (vůně růže). Testovanému jedinci je vždy prezentována trojice (triplet) čichových per, z nichž jedno je napuštěno cílovým odorantem, zbylá dvě pera jsou neodorizovaná. Test obsahuje celkem 16 tripletů vzrůstající koncentrace, triplet 16 je nejslabší (4% roztok), triplet 1 nejsilnější. Pracuje se s metodou nucené volby, testovaný jedinec musí vybrat z trojice to pero, které je podle něj cítit daným odorantem. Postupuje se způsobem popsáním výše v podkapitole čichového prahu, tedy se jedná o standardní postup, co se týče testů čichového prahu (tzv. staircase procedure). Výsledkem je průměr posledních čtyř bodů zvratu (Wolfensberger et al., 2000). Tři pera v rámci každého tripletu jsou odlišena barvami (červená/modrá/zelená) pro orientaci administrátora, který by měl pera průběžně administrovat v různém pořadí barev. Testovaný jedinec by měl mít v době testování masku na očích nebo mít oči zavřené (Rumeau et al., 2016).

Test čichové diskriminace je test nadprahový. Testovanému jedince je opět vždy prezentována trojice per, v tomto testu jsou však všechna pera odorizována, dvě v rámci tripletu jsou napuštěna stejným odorantem, jedno odlišným. Testovaný jedinec má tedy v rámci nucené volby učít, které pero z trojice je odlišné od zbylých dvou. Test rovněž zahrnuje 16 tripletů, prezentovány jsou postupně všechny od 1 do 16. Výsledkem je celé číslo nabývající hodnot 0 až 16 podle počtu správně identifikovaných podnětů (Wolfensberger et al., 2000). Pera jsou barevně odlišena stejně jako u OT testu, administrátor by je měl rovněž prezentovat v různém pořadí. Test by měl být opět proveden bez jakékoliv vizuální stimulace, tzn. testovaný jedinec má zakryté oči (Rumeau et al., 2016).

Test čichové identifikace je rovněž nadprahový. Nepracuje se již s triplety, ale pouze 16 samostatnými pery. Testovanému jedinci je vždy prezentováno jedno odorizované pero a nabídka 4 názvů odorantů, ze kterých jedinec musí vybrat. 4 možnosti jsou obvykle

prezentovány ve formě textu, popřípadě i v nadstandartní formě obrázků. Skóre opět nabývá hodnot 0-16 podle počtu správně identifikovaných podnětů (Wolfensberger et al., 2000). V tomto testu jsou již všechna pera pouze modrá a není třeba testovanému jedinci zakrývat oči (Rumeau et al., 2016). Podle studie Lawton et al. (2016) lze skóre z UPSIT převést na skóre čichové identifikace Sniffin' Sticks, což může významně usnadnit porovnávání těchto dvou testů.

Ke Sniffin' Sticks jsou dostupná robustní normativní data (Hummel, Kobal, Gudziol, & Mackay-Sim, 2007). Test-retest reliabilita pro všechny tři obsažené testy byla ustanovena již v původní studii (Hummel et al., 1997), přičemž nejlépe na tom byla čichová identifikace. Co se týče využití u AN, ve své studii Marigliano et al. (2014) při využití kompletní verze čichového testu Sniffin' Sticks u skupiny aMCI k predikci konverze do AD dosáhli senzitivity 92,3% a specifity 75%. Při použití všech tří subtestů se získají celkem 4 skóre, kromě jednotlivých skóre pro jednotlivé subtesty (T, D a I skór) se propočítává i celkový TDI skór jako suma předchozích tří skóre, který umožňuje určit, zdali pacient spadá do pásma anosmie, normosmie nebo hyperosmie. Výsledky jsou interpretovány podle norem ve čtyřech věkových kategoriích pro obě pohlaví zvlášť (Hummel et al., 2007).

Test existuje v několika jazykových mutacích a byl validován v různých zemích, například v Austrálii (Mackay-Sim, Grant, Owen, Chant, & Silburn, 2004), Brazílii (Silveira-Moriyama et al., 2008), Británii (Neumann et al., 2012), Dánsku (Fjaeldstad et al., 2015), Itálii (Eibenstein, Fioretti, Lena, et al., 2005), Nizozemí (Boesveldt, Verbaan, Knol, van Hilten, & Berendse, 2008), Polsku (Sorokowska & Hummel, 2014), Řecku (Katotomichelakis et al., 2007), Taiwanu (Yuan, Lee, Lee, Lin, & Shu, 2010) a Turecku (Tekeli, Altundağ, Salihoğlu, Çayönü, & Kendirli, 2013).

Udává se, že testování kompletní sadou Sniffin' Sticks může trvat 25-45 minut v závislosti na tom, jak rychle se testovaný jedinec rozhoduje (Wolfensberger et al., 2000), tudíž využití všech tří testů může být náročné u pacientů s již výraznějšími kognitivními deficity. Další výraznou nevýhodou je finanční nákladnost testu, přičemž je možné jej používat pouze po dobu 12 měsíců. Je však dostupná i screeningová verze testu čichové identifikace „Screening 12“ zahrnující 12 čichových per (Martinec Nováková et al., 2015). Na rozdíl od UPSIT však Vodička et al. (2011) ustanovili české normy pro Sniffin' Sticks.

2.2.3. Motol Hospital Smell Test

MHST vyvinuli Magerová, Vyhnálek, Laczó, Bojar a Hort (2008) jakožto českou alternativu k zahraničním testům čichové identifikace typu UPSIT nebo Sniffin' Sticks. Test se skládá z celkem 18 vůní ve formě olejových esencí v lahvičkách. Zvoleny byly vůně typické pro českou populaci, jedná se o borovici, broskev, citron, růži, višně, grep, hřebíček, levanduli, pepermint, pomeranč, skořici, vanilku, kávu, med, šeřík, jahodu, černý rybíz a rum. Testovanému jedinci je předložena lahvička s esencí k nosním dírkám. Odpověď se vybírá metodou nucené volby ze 4 možností. Životnost sady je 3 měsíce.

Jako výhody MHST autoři udávají jednoduchou administraci, test je snadno pochopitelný i pro pacienty s výraznějším kognitivním deficitem. Výhodou oproti UPSIT a Sniffin' Sticks je kromě spektra vůní známých v české kultuře také nižší cena. Délka vyšetření je přibližně 15 minut (Magerová et al., 2008).

Při srovnání MHST a UPSIT byla zjištěna silná korelace ($r=0,68$, $p < 0,0005$). Autoři testu tedy postulují, že specifita a senzitivita pro rozpoznání narušené čichové identifikace je srovnatelná u obou těchto testů (Magerová et al., 2008).

3. Návrh výzkumného projektu: Kognitivní koreláty čichové identifikace

Výzkumná část se zaměřuje na specifický aspekt problematiky olfaktometrie v časné diagnostice AN, a to na možné kognitivní koreláty čichové identifikace. Jak již bylo naznačeno v teoretické části, schopnost čichové identifikace je značně komplexním a kognitivně náročným procesem, ke kterému nestačí pouze intaktní čichové vnímání, ale i mnohé kognitivní schopnosti. Testy čichové identifikace nalézají široké uplatnění ve výzkumu AN jejich reliabilita je obecně velmi uspokojivá, nicméně jejich validitu lze přinejmenším zpochybňovat. V zájmu budoucího uplatnění čichových testů v rutinní diagnostice AN je třeba tento potencionální problém adresovat a výzkumně se mu věnovat.

Lze polemizovat, zdali se v tomto ohledu vůbec jedná o nedostatek nebo naopak výhodu testů čichové identifikace. Je to pravděpodobně právě ona komplexnost, která je činí tak úspěšnými v detekci AN a predikci rozvoje onemocnění ve výzkumných podmínkách. Jak již bylo popsáno výše, čichová diskriminace nebo čichový práh v tomto ohledu ani zdaleka nedostihují takových kvalit (Roalf et al., 2017). Snahou tohoto výzkumu tedy není testy OI a priori zpochybňovat, ale spíše je blíže zkoumat a pokusit se dostat k jádru úspěšnosti těchto testů. Dulay et al. (2008) upozorňují, že mimo jiné testy čichové identifikace mohou přeceňovat míru čichového deficitu, pokud není vzat v potaz možný podíl narušené kognice.

3.1. Cíle výzkumu

Cílem navrhovaného výzkumu je tedy blíže prozkoumat možné kognitivní koreláty testu čichové identifikace a zjistit, jak úspěšně test OI detekuje AN, pokud zároveň kontrolujeme možný vliv narušených kognitivních domén. Takový výzkum by mohl pomoci přispět k pochopení podstaty testů čichové identifikace, popřípadě docílit zpřesnění a zvýšené opatrnosti při jejich využívání v neuropsychologické diagnostice.

Hlavní kladenou výzkumnou otázkou tedy je, které testy kognice využívané typicky u AN populace signifikantně korelují s testem OI. Potencionálními kandidáty jsou zejména testy fatických funkcí (pojmenovávání, verbální fluence) či test logické paměti, jak vyplývá z literárního přehledu.

Další otázkou je, jakou mají tyto testy kognice a test OI míru společné variability, tedy jaký procentuální podíl variance v čichovém testu je vysvětlitelný kognitivními testy a za jaký podíl variability je zodpovědný čistě čichový deficit.

3.2. Výzkumný design

Ze své podstaty se jedná o kvantitativně pojatý korelační výzkum s využitím Pearsonova korelačního koeficientu a více krokové regresní analýzy. Pomocí Pearsonova korelačního koeficientu by byly sledovány vztahy mezi testy kognice a testem OI. V rámci vícestupňové regresní analýzy by se zjišťovala kovariance zmíněných testů s tím, že nejprve by nezávislými (vysvětlujícími) proměnnými byly demografické proměnné a závislou (vysvětlovanou) proměnnou skóre OI testu pro kontrolu možného vlivu demografických proměnných. V druhém kroku by již nezávislými proměnnými byly skóre z testů kognice a závislou proměnnou skóre OI testu. V posledním třetím kroku by nezávislé proměnné představovaly příslušnosti ke skupině (kontroly, MCI a mírná AD) a nezávislou proměnnou skóre OI testu.

Data by byla získána prostřednictvím jednorázového průřezového šetření. Ultimátním cílem je tedy zjistit, nakolik lze hodnotu závislé proměnné (výsledek testu čichové identifikace) vysvětlit na základě znalosti nezávislých proměnných (demografické charakteristiky, testy kognice, příslušnost ke skupině) a dostat se ke zjištění, za jak velkou variabilitu v datech je odpovědný samotný čichový test.

3.3. Výzkumný soubor

Výzkumný soubor by byl tvořen jedinci z geriatrické populace od 60 let a výše. Vytvořily by se tři výzkumné skupiny, a to kontrolní skupina zahrnující zdravé (nevykazující AN ani jinou patologii) jedince odpovídajícího věku (vzhledem k zbylým dvěma skupinám), skupina jedinců splňující MCI kritéria a skupina jedinců splňující kritéria mírné AD. Vzhledem ke kognitivní náročnosti jak neuropsychologické baterie, tak i testu OI, by do výzkumu nebyli zařazeni jedinci s pokročilým stádiem AD s již velmi výraznými deficitem (MMSE skóre pod 18), které by potenciálně mohly znemožňovat správný průběh vyšetření a ohrozily reliabilitu získaných dat.

Vzhledem ke specifickým nárokům na výzkumný vzorek by tito jedinci byli nabíráni nenáhodným kriteriálním výběrem, ideálně ve spolupráci s psychiatrickým nebo neurologickým pracovištěm, kde jsou takoví jedinci vedeni jako ambulantní pacienti. Existuje reálná možnost navázat takový druh spolupráce na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v rámci probíhajícího grantového výzkumu Nové krevní biomarkery pro včasnou diagnostiku, prognózu a průběh Alzheimerovy nemoci. V rámci daného výzkumu mimo jiné probíhá i sběr takových dat, která lze využít ve zmíněných statistických analýzách pro účely tohoto výzkumu.

Rovněž je zde pacientům prováděno vstupní CT vyšetření, MRI a krevní testy, které umožňují vyloučit možnost jiné příčiny jejich kognitivních obtíží než je AN.

Jedinci by v tomto případě byli odkázáni od jejich psychiatrického lékaře, kontrolní subjekty by šlo popřípadě získat i mimo psychiatrické pracoviště (například v rámci specializovaných zařízení pro seniory). Díky odkázání od lékaře by však o daných subjektech byly pro výzkum již dostupné základní demografické a anamnestické údaje vypovídající o jejich vhodnosti či nevhodnosti pro zařazení do výzkumné studie a poukazující na možnou příslušnost do jedné ze tří zkoumaných skupin. Definitivní rozřazení by však bylo provedeno až ex post po zrealizování neuropsychologického vyšetření (administrace testové baterie) na základě výsledků v testech kognice a srovnání s normativními daty. Výsledné rozřazení do skupin by bylo tedy stanoveno díky kombinaci posudku lékařského odborníka, dostupných anamnestických údajů, výsledků zobrazovacích metod, vstupního vyšetření a výsledků v testech kognice. Rozřazení do skupin by bylo v souladu s NIA-AA kritérii z roku 2011 zmiňovaných v první kapitole (Albert et al., 2011; Jack et al., 2011; McKhann et al., 2011), tedy u skupiny MCI by byly relevantní subjektivní stížnosti na kognici, objektivní deficit alespoň 1 nebo 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem v některých UDS subtěstech, skóre vyšší než uznávaný cut-off 24 bodů na MMSE a zachované aktivity denního života. U skupiny s mírnou AD by byl relevantní zejména skóre v MMSE 18-24 bodů a narušené aktivity denního života. U všech skupin je třeba vyloučit vaskulární či jinou patologii v nesouladu s AN pomocí zobrazovacích metod.

Kritériem pro vyřazení ze studie by byla přítomnost psychiatrické nebo neurologické diagnózy, poruchy čichu či patologický nález na CT nebo MRI (v nesouladu s AN patologií), dále MMSE skóre pod 18 bodů, jelikož rozmezí lehké demence bývá v MMSE obvykle vymezováno jako 18-24 bodů (Štěpánková et al., 2015). Kuřáctví v současnosti či minulosti pacienta by bylo zohledněno v rámci statistické analýzy při kontrole vlivu demografických proměnných na OI skóre, avšak nebylo by považováno za důvod vyřazení ze studie.

Vzhledem ke specifičnosti cílových skupin je problematické dopředu odhadnout konkrétní velikost vzorku, která by se v takovém typu studie značně odvíjela spíše od reálných možností než od statistických odhadů a požadavků na ideální velikost vzorku. Vzhledem k potencionální obtížnosti získání takového typu pacientů pro výzkum by bylo považováno za dostatečné získat alespoň 30 jedinců do každé výzkumné skupiny. Tedy výsledné celkové N by se mohlo pohybovat kolem počtu 100 jedinců. Jedná se však o pouhou aproximaci.

3.4. Výzkumné metody

Na začátku vyšetření by s každým jedincem byl proveden krátký strukturovaný rozhovor zahrnující otázky týkající se zejména lékařské anamnézy a zahrnoval by i informování pacienta o průběhu výzkumu a podpis informovaného souhlasu. Vzhledem k povaze výzkumu jsou klíčové zejména informace týkající se možných psychiatrických nebo neurologických diagnóz či jiných lékařských problémů, které mohou ovlivnit výsledek vyšetření čichu, a tedy by se staly důvodem pro vyřazení daného subjektu ze studie. Zaznamenány by byly i základní demografické údaje, včetně informace o kouření cigaret v současnosti či minulosti. Dále by jedinci byli dotazováni na jejich vlastní subjektivní zhodnocení vlastní schopnosti čichu a kognice.

Neuropsychologická baterie i čichový test by byly z praktických důvodů administrovány bezprostředně po sobě v rámci jednoho sezení. Některé studie (Djordjevic et al., 2008) volí strategii oddělit čichové testy od kognitivních a testovat pacienty ve dvou různých dnech, patrně z důvodů možného vyčerpání pacienta a tedy snížení pozornosti a výkonu v testech. Nicméně ve zmiňované studii autoři využili kompletní sadu testů Sniffin' Sticks, kdy zejména testy čichového prahu a diskriminace jsou časově náročné. Avšak v případě navrhovaného výzkumu by došlo k využití pouze testu čichové identifikace, jehož administrace je poměrně krátká, v závislosti na kognitivní stavu jedince administrace trvá 5 až maximálně 15 minut, tedy byla zvolena jako vhodnější strategie testování v rámci jednoho dne. Navíc, pokud pacientovi před čichovým testem administrujeme testy kognice, zajistíme si, že pacient alespoň požadovaných 15 minut před testem nekouřil, nekonzumoval potraviny a nepil jiné nápoje než vodu.

Po úvodním rozhovoru by pacientům byla administrována neuropsychologická baterie UDS-Cz 2.0 (Nikolai et al., 2018). Tato baterie zahrnuje screeningový test MMSE, dále několik subtestů z WMS-R: test logické paměti spolu i s oddáleným vybavením, opakování čísel popředu a pozpátku (digit span forward/backward) pro testování pozornosti, verbální kategorickou fluenci (zvířata a zelenina), dále 30položkovou verzi BNT měřící pojmenovávání, subtest symboly-kódování (digit symbol) z WAIS-R, Test Cesty (TMT) část A pro psychomotorické tempo a pozornost a část B pro exekutivní funkce.

Následně by byl administrován 16položkový test čichové identifikace ze sady Sniffin' Sticks dle pokynů v manuálu. Podstata tohoto testu je popsána již výše v sekci pojednávající o čichových testech.

Po vzoru Djordjevic et al. (2008) nebo Morgan et al. (1995) bylo shledáno žádoucím do výzkumu zařadit i PIT (Vollmecke & Doty, 1985) měřící vizuální identifikaci objektů. Ačkoliv byl tento test původně navržen jakožto analogická alternativa UPSIT testu, šlo by jím teoreticky doplnit právě i OI test ze Sniffin' Sticks, jelikož pracuje se stejným paradigmatem jako UPSIT (tedy nucená volba z nabídky čtyř názvů pachů). V současnosti bohužel test není možné reálně dohledat a využít, do budoucna by však v případě získání PIT mohl tento test výzkum významně obohatit, jelikož by poskytl lepší náhled na to, zdali jedinec skórující nízkou v testu OI má skutečně narušenou čichovou identifikaci či identifikaci obecně. Lze se však domnívat, že i v případě nezařazení PIT do navrhovaného výzkumu by byly získány uspokojivé výsledky vzhledem k využití testu BNT rovněž měřícího pojmenovávání. Test BNT však pracuje se volnou identifikací (spontánní pojmenování) a sémantickou a fonemickou nápovědou, naopak PIT test pracuje s identifikací s nápovědou (výběr ze 4 možností) stejně jako testy OI.

3.5. Způsob zpracování dat

Nejprve by s pomocí Pearsonova korelačního koeficientu byly sledovány možné vztahy mezi jednotlivými UDS subtesty a testem OI. Analyzován by byl celý vzorek N. Vzhledem k většímu počtu korelací by byly za signifikantní považovány korelační koeficienty s hladinou významnosti alespoň $p < 0,01$ a nižší.

Ve snaze identifikovat schopnost OI rozlišovat mezi třemi výzkumnými skupinami (kontroly, MCI a AD) by byl dále použit vícekrokový regresní model s dummy codes (variables). Konkrétněji spočteme podíl rozptylu výkon v čichovém testu, který je vysvětlen příslušností ke skupině při kontrole kognitivní výkonnosti a demografických proměnných.

V prvním kroku by byl kontrolován vliv demografických proměnných věk a pohlaví (převedeno na binární proměnné). Obdobně v druhém kroku regresní analýzy by byl spočítán vliv prediktoru kognitivní výkonnosti (vyjádřený skóry v UDS) na OI ve snaze tento vliv kontrolovat. V posledním třetím kroku by byl spočítán vliv příslušnosti ke skupině na výkon v OI.

Právě ono procento rozptylu OI predikované v tomto posledním kroku by představovalo schopnost OI rozlišovat mezi výzkumnými skupinami. Proměnné zařazené jako prediktory do třetího kroku regresní analýzy by byly kódovány jako dummy codes. Tj. vytvořily by se tři nové binární proměnné kontroly, MCI a AD, kdy „1“ znamená příslušnost ke skupině a „0“

nepříslušnost. Do třetího kroku regresní analýzy pak vložíme proměnnou „kontroly“ a „AD“, což nám umožní i konkrétnější post hoc srovnání mezi výzkumnými skupinami.

3.6. Etické aspekty výzkumu

AN může být značně stigmatizující diagnózou, což je něco, co je třeba brát v potaz v rámci časně diagnostiky AN. Je sice žádoucí v rámci neuropsychologické diagnostiky tyto jedince diagnostikovat co nejdříve a tedy zahájit včas vhodnou léčbu, avšak je ke zvážení, jak tato časná diagnostika ovlivní kvalitu jejich života a jak je třeba s těmito pacienty dále poté pracovat. V budoucnu by potencionální diagnóza již v preklinickém asymptomatickém stádiu mohla daného jedince značně poškodit, jelikož by vědomí tohoto faktu mohlo snížit subjektivně vnímanou kvalitu života, ačkoliv by byl ještě nepoznamenán symptomy AN, v očekávání nástupu onemocnění. Tento problematický etický aspekt časně diagnostiky má značně komplexní charakter a je třeba jej brát v potaz i ve výzkumných podmínkách.

Není apriori předpokládáno, že by došlo k diagnóze AN u některých jedinců až v rámci výzkumu, a ani to není cílem. Nicméně tuto možnost nelze vyloučit a je možné, že u některých jedinců, rekrutovaných do studie jakožto zdravé kontroly, by na základě detailních vyšetření došlo k objevení AN nebo jiné patologie. Takovou informaci by pochopitelně bylo nutné pacientům citlivým způsobem sdělit ve spolupráci s psychiatrem a odkázat je na příslušné odborníky nebo pracoviště.

Vzhledem k povaze výzkumu není nutné účastníkům jakkoliv zatajovat výzkumné účely, se kterými by byli obeznámeni v rámci informovaného souhlasu, podrobnější debriefing a prostor pro dotazy by byl na konci jejich neuropsychologického vyšetření. Kompenzací za účast by mohlo být i následné poskytnutí celkových výsledků ze všech použitých psychologických i lékařských testů.

Se získanými daty by bylo zacházeno citlivým způsobem. Žádné údaje by nebyly poskytovány nezúčastněným třetím stranám a individuální výsledky by byly poskytnuty pouze jedincům samotným či jejich odkazujícímu lékaři v zájmu zpřesnění jejich diagnózy. Tato individuální data by nebyla nikdy zveřejněna, pro výsledný výstup ze studie by byla použita pouze souhrnná data pro celkový vzorek nebo skupiny v rámci vzorku, individuálně či v souvislosti se jmény účastníků nikoliv. Seznam jmen výzkumných probandů by rovněž nebyl dostupný jiným osobám než těm přímo se na výzkumu participujícím.

3.7. Diskuze

Výše navržený výzkum je komplikovanějšího charakteru, jediná reálná forma realizace je tedy nutně ve spolupráci s odborným pracovištěm, což však v tomto konkrétním případě je reálnou možností ve zmiňovaném grantovém výzkumu, tedy výzkum je realizovatelný za těchto podmínek. V rámci zmiňovaného grantu se mimo jiné sbírají i data potřebná pro navržený výzkum, i když v některých ohledech se liší od navrženého výzkumu, jelikož množství sbíraných dat je mnohem robustnější.

Při realizaci by bylo třeba ošetřit potencionální nedostatky a komplikace. Značná úskalí má již samotný výběr jedinců do vzorku a jejich správné rozřazení do skupin, což by bylo závislé na mnohých faktorech, jako je tomu i v jiných studiích tohoto typu. Při rozřazování jedinců do diagnostických skupin je třeba dbát nových diagnostických kritérií a správně pracovat s výsledky testů kognice, dostupnými normativními daty či doporučenými cut-off skóry. Dalším problémem může být motivace jedinců k účasti na studii, jelikož by představovala výrazné časové omezení, účastníci by se museli opakovaně dostavit na různá vyšetření i mimo to neuropsychologické.

Vzhledem ke zmiňovaným vysokým a velmi specifickým nárokům na výzkumný vzorek by mohla být tímto výrazně omezena jeho výsledná velikost. Výzkum by musel trvat delší časové období a bylo by nutné pečlivě vybírat a shánět výzkumné subjekty vyhovující daným požadavkům. Jednalo by se tedy o zdlouhavý a náročný proces, který však nemusí nutně přinést rozsáhlé datové soubory od velkého množství jedinců.

Otázkou je rovněž adekvátnost využitých testů, zejména v případě srovnávání testu OI a různých sémanticky orientovaných testů, konkrétně například test BNT. BNT sice měří pojmenovávání, avšak není typově analogický testu OI ze Sniffin' Sticks, jelikož operuje s volnou identifikací. Tento nedostatek by bylo možné ošetřit využitím zmiňovaného testu PIT, který však v současnosti není dostupný.

Navrhovaná studie má prospekt obohacení problematicky testů čichové identifikace a jejich sémantické či obecně kognitivní náročnosti, ať už by výsledky byly jakékoliv (tedy i v případě nepotvrzení zjištění z předchozích studií na podobná témata). Avšak vzhledem k povaze výzkumu je nutno dbát opatrnosti při interpretaci získaných dat. Jelikož se jedná o pouhý korelační výzkum, pochopitelně nelze z výsledků poukazovat na možné kauzální vztahy mezi proměnnými. Taková studie může přinést mnoho zajímavých poznatků rozšiřujících informační

základnu o OI a potencionálně stimulovat další zkoumání v této oblasti, avšak nelze z ní vyvozovat definitivní závěry. Pro účely lepšího chápání testů OI a zpřesnění jejich používání v diagnostice AN je třeba mnoha dalších studií zaměřujících se na tento problém, což je záležitost výhledově mnoha dalších let.

Jak již bylo naznačeno výše, z výsledků výzkumu by rovněž nešlo usuzovat na to, zdali jsou případné korelace testu OI s kognitivními testy jeho nežádoucím omezením. Samozřejmě je třeba vzít taková zjištění v potaz a uzpůsobit tomu práci s testy čichové identifikace u jistých skupin, avšak rozhodně nelze říci, že OI test v takovém případě není validní. Je možné, že spíše jen testuje celkovou funkční integritu a nelze OI izolovat na pouhý čichový deficit. Co však je do budoucna možné je pochopit, co stojí za schopností testů OI detekovat AN a jak tuto schopnost ještě efektivněji využívat v časně diagnostice AN.

Jisté problémy sahají nad rámec navrženého výzkumu, konkrétně není v jeho kapacitách a ani jeho cílem rozlišovat v rámci MCI skupiny jednotlivé subtypy (aMCI, naMCI a další) a rozdíly v narušení olfakce mezi těmito skupinami. Dále nepatří mezi výzkumné ambice ani ověřování predikce konverze do AN, jelikož se jedná o pouhé průřezové šetření, nikoliv longitudinální. Navíc problematika kognitivních korelátů se netýká pouze OI, ale případně i OD nebo OT, což rovněž není touto studií postihnuto. Tyto a další problémy či témata související s využitím OI v neuropsychologické diagnostice jsou v tomto případě ponechána jiným výzkumům se na tuto oblast zaměřujícím.

Závěr

Cílem práce bylo zmapovat současnou situaci na poli výzkumu čichového deficitu v souvislosti s neuropsychologickou diagnostikou Alzheimerovy nemoci. Z přehledu současných výzkumů vyplývá, že čichový deficit je výzkumně obecně uznáván a potvrzován jakožto časný biomarker AN. Čichový deficit dobře detekuje AN, a to i ve stadiu MCI, a také dovede predikovat konverzi do stadia demence. Odlišnosti mezi jednotlivými MCI subtypy však jasné nejsou a studie na toto téma chybí, většina z nich bere z praktických důvodů MCI jako jednu kategorii, popřípadě se soustředí pouze na amnestickou variantu.

Ve výzkumu čichových deficitů u AN je třeba dobře znát a zohledňovat aktuální diagnostická kritéria AN z roku 2011. Předcházejíc roku 2011 se pracovalo s kritérii, která nedokázala zachytit AN jako kontinuum více stadií a nerozpoznávala důležitost využití biomarkerů v diagnostice. Současná NIA-AA kritéria významně napomáhají výzkumu AN, zejména z hlediska správného rozřazení pacientů do výzkumných skupin podle stadia jejich onemocnění. Dále tato kritéria napomáhají rozvoji časně diagnostiky AN, která se posunula do MCI stadia a v současnosti se těžiště posouvá ještě dále do preklinického stadia. Čichový deficit sice prozatím není těmito kritérii identifikován jako biomarker a pracuje se s ním pouze ve výzkumných podmínkách, avšak olfaktometrie do budoucna představuje slibnou alternativu jiných biomarkerů NIA-AA kritérii uznávanými.

Čichový deficit lze měřit různými způsoby, v neuropsychologické praxi připadají v úvahu subjektivní psychofyzické testy, jako nejpoužívanější byly zmíněny testy UPSIT a Sniffin' Sticks. Nejčastěji měřeními schopnostmi u AN jsou čichový práh, čichová diskriminace a čichová identifikace. Volba konkrétní olfaktometrické metody může mít svá úskalí a limity, avšak v kontrastu s objektivním měřením čichu jsou tyto subjektivní testy finančně dostupnější a mohou být snadno administrovány krátce proškoleným pracovníkem. Dále ve srovnání s CSF biomarkery se jedná o metodu neinvazivní a se snadným vyhodnocením.

Jako hlavní nevýhodu čichových testů však je třeba zmínit časovou náročnost, například při využití kompletní verze testu Sniffin' Sticks může testování jednoho jedince zabrat až 45 minut. V praxi je takové komplexní vyšetření čichu náročné jak na pacienta, tak i administrátora. Zejména pokud se jedná o pacienta s kognitivními deficity, které mu znesnadňují správně chápat a pamatovat si instrukce. Rovněž má takto dlouhé vyšetření vysoké požadavky na pozornost testovaného jedince. Během dlouhého testování je třeba pacienta motivovat a povzbuzovat, aby nedošlo k předčasnému ukončení, popřípadě mu opakovaně

vysvětlovat instrukce k testu. Aspekt motivace však může být značně problematický, zejména pokud pacient v testu opakovaně selhává a je si toho vědom. Sice není doporučováno v průběhu dávat pacientům zpětnou vazbu na to, zdali odpovídají správně nebo špatně, v praktické zkušenosti však pacienti sami tuto zpětnou vazbu vyžadují, mnohdy alespoň na konci testu, mnozí se ale dotazují již v průběhu. Zároveň pro ně čichové vyšetření může být do určité míry matoucí, vyžadují tedy vysvětlení, co test měří a jak to souvisí s AN, jelikož poznatky o olfaktometrii v diagnostice neurodegenerací nejsou zatím známy neoborné populaci. Dalším problémem může být požadované „zaslepení“ pacienta během testování čichového prahu nebo diskriminace, což pro pacienta představuje značný diskomfort. Test čichové identifikace však zaslepení nevyžaduje, jelikož již není prezentována trojice odlišených čichových per jako v dvou předchozích testech.

Ze tří hlavních čichových schopností se zdá být nejvýrazněji a nejčasněji narušená právě čichová identifikace. Mnohé výzkumné studie se tedy zaměřují pouze na ni (včetně výzkumu zde navrženého), což s sebou přináší jisté praktické výhody, zejména z hlediska časového horizontu vyšetření a výzkumu. Na druhou stranu to znemožňuje získat potencionálně přínosné poznatky ze srovnání všech tří čichových schopností.

Za úspěšností testů čichové identifikace v predikci AN může stát i jejich komplexnost z hlediska vysokých požadavků na intaktní kognici jedince. Je možné, že u AN pacientů dochází ke zhoršení výkonu v OI testech částečně vlivem narušených kognitivních funkcí v důsledku AN patologie, zejména co se týče fatických nebo paměťových funkcí. Nemusí se nutně jednat o nedostatek OI testů jako takový, avšak je zjevné, že stále o těchto a podobných čichových testech mnohé nevíme.

Na zmiňovaný problém možných kognitivních korelátů testu čichové identifikace se orientuje i výše navržený výzkum. Jedná se o výzkum komplikovanější povahy realizovatelný pouze v klinických podmínkách při grantovém zaštitění. Podstatou tohoto výzkumu je kvantitativní korelační design s průřezovým šetřením. Došlo by k využití neuropsychologické baterie UDS, popřípadě i testu PIT, v kombinaci s testem OI ze Sniffin' Sticks ve snaze zjistit, nakolik jsou za varianci v testu čichové identifikace zodpovědné narušené kognitivní domény. Statistické vyhodnocení pracuje s Pearsonovým korelačním koeficientem a víceřadovou regresní analýzou. Tento výzkum je navržen s prospekci získání lepšího náhledu na využití testů čichové identifikace v neuropsychologické diagnostice AN a pochopení mechanismů fungování tohoto testu.

Výstup z tohoto výzkumu pochopitelně nelze chápat jako definitivní a jednoznačné řešení dané problematiky, ale spíše jako jeden z mnoha možných pokusů o bližší pochopení role čichu u AN. Poznatky z takového typu studie mohou podnítit další zkoumání této problematiky, to by se odvíjelo od konkrétních získaných výsledků. Ačkoliv je čich v souvislosti s AN zkoumán již několik desetiletí, více pozornosti se mu začalo dostávat relativně nedávno a informační základna je v této oblasti stále limitována. Pohybujeme se tedy spíše stále na začátku procesu získávání poznatků o čichovém deficitu jakožto biomarkeru AN. V zájmu budoucího zlepšení časné diagnostiky AN je třeba tento potencionální biomarker nadále intenzivně zkoumat a v případě úspěchu jej zahrnout do budoucí verze diagnostických kritérií.

Seznam použité literatury

- Adams, D. R., Kern, D. W., Wroblewski, K. E., McClintock, M. K., Dale, W., & Pinto, J. M. (2018). Olfactory Dysfunction Predicts Subsequent Dementia in Older U.S. Adults. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 66(1), 140–144.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal Of The Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279.
- APA. (2010). *Publication Manual of the American Psychological Association* (6th Ed.). Washington, DC: American Psychological Association.
- Barresi, M., Ciurleo, R., Giacoppo, S., Foti Cuzzola, V., Celi, D., Bramanti, P., & Marino, S. (2012). Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, 323(1–2), 16–24.
- Boesveldt, S., Verbaan, D., Knol, D. L., van Hilten, J. J., & Berendse, H. W. (2008). Odour identification and discrimination in Dutch adults over 45 years. *Rhinology*, 46(2), 131–136.
- Caselli, R. J., & Reiman, E. M. (2013). Characterizing the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease and the Prospect of Presymptomatic Intervention. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(1), 405–416.
- Conti, M. Z., Vicini-Chilovi, B., Riva, M., Zanetti, M., Liberini, P., Padovani, A., & Rozzini, L. (2013). Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Archives Of Clinical Neuropsychology: The Official Journal Of The National Academy Of Neuropsychologists*, 28(5), 391–399.
- Cummings, J. (2012). Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications. *Alzheimer's Research & Therapy*, 4(5), 35.
- Devanand, D. P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Doty, R. L., ... Mayeux, R. (2015). Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2), 182–189.

- Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K., ... Mayeux, R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1399–1405.
- Devanand, D. P., Tabert, M. H., Cuasay, K., Manly, J., Schupf, N., Brickman, A. M., ... Mayeux, R. (2010). Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiology of Aging*, *31*(9), 1593–1600.
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology Of Aging*, *29*(5), 693–706.
- Doty, R. L., Marcus, A., & Lee, W. W. (1996). Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *The Laryngoscope*, *106*(3 Pt 1), 353–356.
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, *32*(3), 489–502.
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*, *94*(2 Pt 1), 176–178.
- Doty, R. L. (2015). Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World Journal Of Otorhinolaryngology - Head And Neck Surgery*, *1*(1), 28–33.
- Doty, R. L., Frye, R. E., & Agrawal, U. (1989). Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Perception & Psychophysics*, *45*(5), 381–384.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, *9*(11), 1118–1127.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, *13*(6), 614–629.

- Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A., & Dell’Agnello, G. (2016). Timely Diagnosis for Alzheimer’s Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *Journal Of Alzheimer’s Disease: JAD*, 49(3), 617–631.
- Dudová, I., & Hrdlička, M. (2009). Význam čichových funkcí v psychiatrii. *Československá Psychologie*, LIII(1), 34–39.
- Dulay, M. F., Gesteland, R. C., Shear, P. K., Ritchey, P. N., & Frank, R. A. (2008). Assessment of the influence of cognition and cognitive processing speed on three tests of olfaction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(3), 327–337.
- Eibenstein, A., Fioretti, A. B., Simaskou, M. N., Sucapane, P., Mearelli, S., Mina, C., ... Fusetti, M. (2005). Olfactory screening test in mild cognitive impairment. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 26(3), 156–160.
- Eibenstein, A., Fioretti, A., Lena, C., Rosati, N., Ottaviano, I., & Fusetti, M. (2005). Olfactory screening test: experience in 102 Italian subjects. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 25(1), 18–22.
- Fjaeldstad, A., Kjaergaard, T., Van Hartevelt, T. J., Moeller, A., Kringelbach, M. L., & Ovesen, T. (2015). Olfactory screening: validation of Sniffin’ Sticks in Denmark. *Clinical Otolaryngology: Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 40(6), 545–550.
- Förster, S., Vaitl, A., Teipel, S. J., Yakushev, I., Mustafa, M., la Fougère, C., ... Steinbach, S. (2010). Functional Representation of Olfactory Impairment in Early Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 22(2), 581–591.
- Fusetti, M., Fioretti, A. B., Silvagni, F., Simaskou, M., Sucapane, P., Necozone, S., & Eibenstein, A. (2010). Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery - Le Journal D’oto-Rhino-Laryngologie Et De Chirurgie Cervico-Faciale*, 39(2), 175–181.
- Hampel, H., Frank, R., Broich, K., Teipel, S. J., Katz, R. G., Hardy, J., ... Blennow, K. (2010). Biomarkers for Alzheimer’s disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 9(7), 560–574.

- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062–1067.
- Hertze, J., Minthon, L., Zetterberg, H., Vanmechelen, E., Blennow, K., & Hansson, O. (2010). Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. *Journal Of Alzheimer's Disease: JAD*, 21(4), 1119–1128.
- Hort, J., Glosová, L., Vyhnálek, M., Bojar, M., Škoda, D., & Hladíková, M. (2007). Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. *Cesk Slov Neurol*, 70/103(1), 30–36.
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). “Sniffin” sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52.
- Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal Of The Alzheimer's Association*, 7(3), 257–262.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal Of The Alzheimer's Association*, 10(6), 844–852.
- Jiráček, R. (2008). Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby. *Neurol. Praxi*, 9(4), 240–244.
- Katotomichelakis, M., Balatsouras, D., Tripsianis, G., Tsaroucha, A., Homsoglou, E., & Danielides, V. (2007). Normative values of olfactory function testing using the “sniffin” sticks’. *The Laryngoscope*, 117(1), 114–120.

- Kirkpatrick, M. A. F., Combest, W., Newton, M., Teske, Y., Cavendish, J., McGee, R., & Przychodzin, D. (2006). Combining olfaction and cognition measures to screen for mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, *2*(4), 565–570.
- Kopecek, M., Stepankova, H., Lukavsky, J., Ripova, D., Nikolai, T., & Bezdicek, O. (2017). Montreal cognitive assessment (MoCA): Normative data for old and very old Czech adults. *Applied Neuropsychology: Adult*, *24*(1), 23–29.
- Koss, E., Weiffenbach, J. M., Haxby, J. V., & Friedland, R. P. (1988). Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology*, *38*(8), 1228–1232.
- Larsson, M., Nilsson, L.G., Olofsson, J. K., & Nordin, S. (2004). Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chemical Senses*, *29*(6), 547–554.
- Lawton, M., Hu, M. T. M., Baig, F., Ruffmann, C., Barron, E., Swallow, D. M. A., ... Ben-Shlomo, Y. (2016). Equating scores of the University of Pennsylvania Smell Identification Test and Sniffin' Sticks test in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *33*, 96–101.
- Lehrner, J., Pusswald, G., Gleiss, A., Auff, E., & Dal-Bianco, P. (2009). Odor identification and self-reported olfactory functioning in patients with subtypes of mild cognitive impairment. *The Clinical Neuropsychologist*, *23*(5), 818–830.
- Liang, X., Ding, D., Zhao, Q., Guo, Q., Luo, J., Hong, Z., & Shanghai Aging Study (SAS). (2016). Association between olfactory identification and cognitive function in community-dwelling elderly: the Shanghai aging study. *BMC Neurology*, *16*(1), 199.
- Mackay-Sim, A., Grant, L., Owen, C., Chant, D., & Silburn, P. (2004). Australian norms for a quantitative olfactory function test. *Journal Of Clinical Neuroscience: Official Journal Of The Neurosurgical Society Of Australasia*, *11*(8), 874–879.
- Magerová, H., Vyhnálek, M., Laczó, J., Bojar, M., & Hort, J. (2008). Přínos vyšetření čichu v časně diagnostice demencí neurodegenerativní etiologie. *Cesk Slov Neurol*, *71/104*(3), 298–302.

Magerová, H., Laczó, J., Vyhnálek, M., Hort, J., & Bojar, M. (2008). Vyšetření čichu a jeho význam pro diagnostiku neurodegenerativních onemocnění. *Neurologie pro Praxi*, 9(1), 30–32.

Marigliano, V., Gualdi, G., Servello, A., Marigliano, B., Volpe, L. D., Fioretti, A., ... Fusetti, M. (2014). Olfactory deficit and hippocampal volume loss for early diagnosis of Alzheimer disease: a pilot study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 28(2), 194–197.

Martinec Nováková, L., Štěpánková, H., Vodička, J., & Havlíček, J. (2015). Přínos vyšetření čichu pro diagnostiku neurodegenerativních onemocnění. *Cesk Slov Neurol*, 78/111(5), 517–525.

McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–939.

McKhann, G.M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.

Mesholam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives Of Neurology*, 55(1), 84–90.

Morgan, C. D., Nordin, S., & Murphy, C. (1995). Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: impact of lexical functioning and detection sensitivity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(5), 793–803.

Neumann, C., Tsioulos, K., Merkonidis, C., Salam, M., Clark, A., & Philpott, C. (2012). Validation study of the "Sniffin" Sticks" olfactory test in a British population: a preliminary communication." *Clinical Otolaryngology: Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 37(1), 23–27.

- Nikolai, T., Bezdiček, O., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2012). Mírná Kognitivní Porucha: Diagnostická Jednotka Nebo Stadium Předcházející Demenci? *Ceskoslovenska Psychologie*, 56(4), 374–390.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Literáková, E., Marková, H., & Hort, J. (2013). Vyšetření kognitivních funkcí v časně diagnostice Alzheimerovy nemoci. *Neurologie pro Praxi*, 14(6), 297–301.
- Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnalek, M., & Bezdicek, O. (2018). The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(3), 1233–1240.
- Nikolai, T., Štěpánková, H., Vyhnálek, M., & Kopeček, M. (2016). Neuropsychologická Diagnostika Kognitivního Deficitu Ve Stáří. *Československá Psychologie*, 60(5), 525–541.
- Nikolai, T., & Vyhnálek, M. (2017). Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy nemoci. In *Klinická neuropsychologie v praxi* (pp. 487–499). Charles University in Prague, Karolinum Press.
- Nordin, S., Monsch, A. U., & Murphy, C. (1995). Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 50(4), 187–192.
- Olofsson, J. K., & Gottfried, J. A. (2015). The muted sense: neurocognitive limitations of olfactory language. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(6), 314–321.
- Quarmley, M., Kabadi, S., Roalf, D. R., Moberg, P. J., Mechanic-Hamilton, D., Wolk, D. A., & Arnold, S. E. (2017). Odor Identification Screening Improves Diagnostic Classification in Incipient Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(4), 1497–1507.
- Raboch, J., & Zvolský, P. (2001). *Psychiatrie* (První vydání). Praha: Galén.
- Rahayel, S., Frasnelli, J., & Joubert, S. (2012). The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 231(1), 60–74.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 7(3), 137–152.

- Roalf, D. R., Moberg, M. J., Turetsky, B. I., Brennan, L., Kabadi, S., Wolk, D. A., & Moberg, P. J. (2017). A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *Journal Of Neurology, Neurosurgery, And Psychiatry*, 88(3), 226–232.
- Roberts, R. O., Christianson, T. J. H., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Vassilaki, M., ... Petersen, R. C. (2016). Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurology*, 73(1), 93–101.
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test(®). *European Annals Of Otorhinolaryngology, Head And Neck Diseases*, 133(3), 203–206.
- Serby, M., Larson, P., & Kalkstein, D. (1991). The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *The American Journal Of Psychiatry*, 148(3), 357–360.
- Silagi, M. L., Bertolucci, P. H. F., & Ortiz, K. Z. (2015). Naming ability in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: what changes occur with the evolution of the disease? *Clinics*, 70(6), 423–428.
- Silveira-Moriyama, L., Carvalho, M. de J., Katzenschlager, R., Petrie, A., Ranvaud, R., Barbosa, E. R., & Lees, A. J. (2008). The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(16), 2328–2334.
- Simmen, D., & Briner, H. R. (2006). Olfaction in rhinology: Methods of assessing the sense of smell. *Rhinology*, 44(2), 98–101.
- Sohrabi, H. R., Bates, K. A., Weinborn, M. G., Johnston, A. N. B., Bahramian, A., Taddei, K., ... Martins, R. N. (2012). Olfactory discrimination predicts cognitive decline among community-dwelling older adults. *Translational Psychiatry*, 2(5), e118.
- Sorokowska, A., & Hummel, T. (2014). Polska wersja testu Sniffin' Sticks – adaptacja i normalizacja. *Otolaryngologia Polska*, 68(6), 308-314.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations

from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280–292.

Štěpánková, H., Nikolai, T., Lukavský, J., Bezdíček, O., Vrajová, M., & Kopeček, M. (2015). Mini-Mental State Examination – česká normativní studie. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 78(1), 57–63.

Stevenson, R. J., & Boakes, R. A. (2003). A mnemonic theory of odor perception. *Psychological Review*, 110(2), 340–364.

Tekeli, H., Altundağ, A., Salihoğlu, M., Çayönü, M., & Kendirli, M. T. (2013). The applicability of the “Sniffin’ Sticks” olfactory test in a Turkish population. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 19, 1221–1226.

Velayudhan, L., Gasper, A., Pritchard, M., Baillon, S., Messer, C., & Proitsi, P. (2015). Pattern of Smell Identification Impairment in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 46(2), 381–387.

Vodička, J., Menšíková, A., Balatková, Z., Shejbalová, H., Racková, R., Matoušek, P., ... Chrobok, V. (2011). Fyziologické hodnoty čichových testů v české populaci. *Normative Data of Subjective Olfactory Tests for the Czech Population.*, 60(3), 119–124.

Vollmecke, T., & Doty, R. L. (1985). Development of the Picture Identification Test (PIT): a research companion to the University of Pennsylvania Smell Identification Test, 10, 413–414.

Vyhnálek, M. (2015). *Porucha čichu a jiné biomarkery Alzheimerovy choroby a ostatních neurodegenerativních onemocnění* (Dizertační práce). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika, Praha.

Vyhnalek, M., Magerova, H., Andel, R., Nikolai, T., Kadlecova, A., Laczó, J., & Hort, J. (2015). Olfactory identification in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *Journal Of The Neurological Sciences*, 349(1–2), 179–184.

Vyhnálek, M., & Nikolai, T. (2017). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci - neurobiologie, klinická a neuropsychologická manifestace. In *Klinická neuropsychologie v praxi* (pp. 475–486). Charles University in Prague, Karolinum Press.

- Weintraub, S., Besser, L., Dodge, H. H., Teylan, M., Ferris, S., Goldstein, F. C., ... Morris, J. C. (2017). Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' Neuropsychological Test Battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer Disease And Associated Disorders*, 32(1), 10-17.
- Wolfensberger, M., Schnieper, I., & Welge-Lüssen, A. (2000). Sniffin' Sticks: a new olfactory test battery. *Acta Oto-Laryngologica*, 120(2), 303–306.
- Yoon, J. H., Kim, M., Moon, S. Y., Yong, S. W., & Hong, J. M. (2015). Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 355(1–2), 174–179.
- Yuan, B.-C., Lee, P.-L., Lee, Y.-L., Lin, S.-H., & Shu, C.-H. (2010). Investigation of the Sniffin' Sticks olfactory test in Taiwan and comparison with different continents. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 73(9), 483–486.
- Zemanová, N., Bezdíček, O., Michalec, J., Nikolai, T., Roth, J., Jech, R., & Růžička, E. (2016). Validací studie české verze Bostonského testu pojmenování. *Validity Study of the Boston Naming Test Czech Version.*, 79/112(3), 307–316.
- Zhang, C., & Wang, X. (2017). Initiation of the age-related decline of odor identification in humans: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 40, 45–50.