

# VYŠETŘENÍ ČICHU A JEHO VÝZNAM PRO DIAGNOSTIKU NEURODEGENERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Hana Magerová, MUDr. Jan Laczó, MUDr. Martin Vyhnálek, MUDr. Jakub Hort, Ph.D.,  
doc. MUDr. Martin Bojar, CSc.

Centrum pro poruchy kognitivních funkcí Neurologická klinika 2. LF UK, Praha

Porucha čichu může být jedním z prvních projevů neurodegenerativního onemocnění mozku. Byla popsána a podrobně studována u Parkinsonovy choroby i u dalších neurodegenerativních onemocnění. V poslední době se dostává do popředí zájmu jako jeden z časných markerů Alzheimerovy choroby, který lze využít i v diferenciální diagnostice. Autoři předkládají přehledný článek pojednávající o specifických čichového postižení u jednotlivých chorob, čichových testech a uplatnění vyšetření čichu v diagnostice neurodegenerativních onemocnění.

**Klíčová slova:** čich, kognitivní porucha, neurodegenerativní onemocnění.

Neurol. prax, 2008; 1: 32–34

## Seznam zkratk

- ACH – Alzheimerova choroba
- CBD – kortikobazální degenerace
- FTD – frontotemporální demence
- LBD – demence s Lewyho tělísky
- MCI – mírná kognitivní porucha
- OMT – The Odor Memory Test
- PEA – fenyl-etyl-alkohol
- PN – Parkinsonova nemoc
- PST – The Pocket Smell Test
- SD – sémantická demence
- UPSIT – The University of Pennsylvania Smell Identification Test

## Zpracování čichového podnětu

Správné pojmenování vůně nebo zápachu je několikastupňový proces. Zahrnuje:

- A. čichovou detekci (vnímání čichových podnětů)
- B. čichovou diskriminaci (rozlišení různých čichových podnětů)
- C. identifikaci (přiřazení správného verbálního – například název květiny nebo nonverbálního – například představa květiny, plodu atd. označení). Je zřejmé, že na identifikaci se podílí jak deklarativní (sémantická i epizodická paměť), tak i nedeklarativní paměťové mechanismy. Schopnost čichové identifikace proto dobře koreluje se stavem kognitivních funkcí.

## Čichové testy

Porucha čichu může mít charakter kvantitativní, kdy dochází ke snížení (hyposmie) až úplnému vymizení (anosmie) vnímání čichových podnětů, vzácně naopak i k jeho zvýšení (hyperosmie – například unciformní krize u epileptických záchvatů). Může být způsobena postižením čichového epitelu (periferní typ) nebo

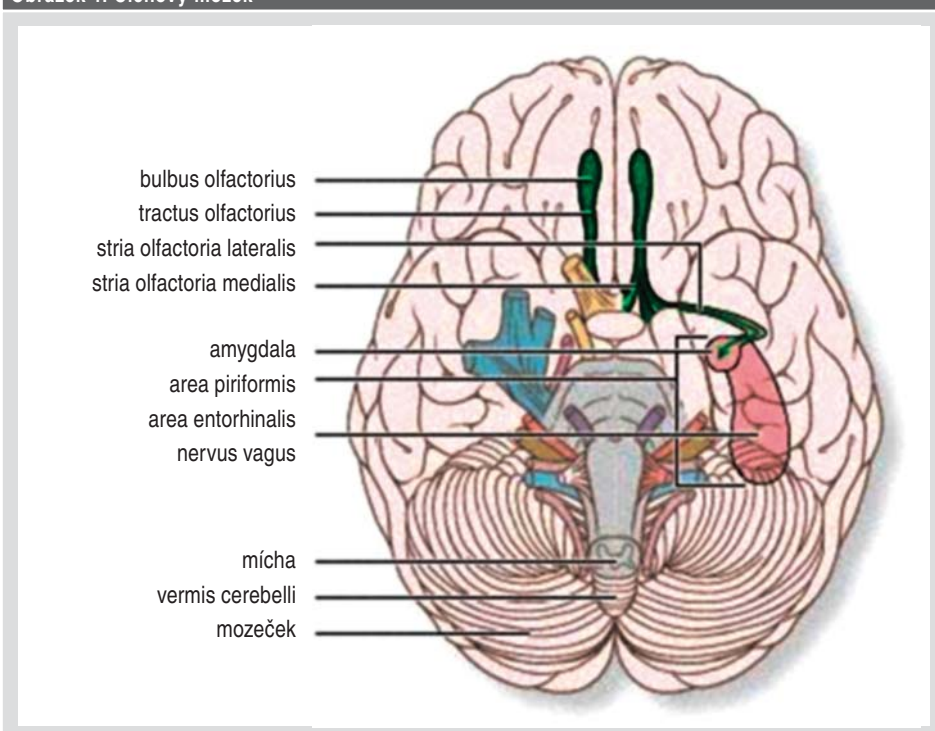
CNS (centrální typ – například u neurodegenerativních onemocnění). Při změněném vnímání čichových podnětů se jedná o kvalitativní poruchu čichu – dysosmii (cítění jiné kvality, než o jakou se ve skutečnosti jedná). Porušena může být rovněž čichová diskriminace, identifikace nebo paměť na vůně.

V běžné neurologické praxi se čich příliš nevyšetřuje. Obvykle se hodnotí pouze anamnesticky, nebo orientačně známými podněty (čaj, mýdlo, vanilka), což má jen velmi malou citlivost a umožní identifikovat jen velmi hrubé poruchy čichu. Pro přesnější určení typu a závažnosti čichové poruchy a sledování jejího vývoje, je

nutno použít jeden ze screeningových čichových testů.

- A. Pro vyšetření čichové detekce a stanovení čichové prahu (Detection threshold) se používá standardní psychofyzikální metody, kdy se testované osobě prezentuje čichový podnět ve stoupající koncentraci. Nejčastěji používanou aromatickou látkou je PEA vonící jako růže. Jako slepý podnět se užívá čichově neutrální dietylfalát, který zároveň slouží jako základní báze, do které se ve vzestupné koncentraci přidává PEA. Čichový i neutrální stimulus jsou prezentovány krátce po sobě a vyšetřovaná osoba má za úkol určit,

Obrázek 1. Čichový mozek



který z nich má intenzivnější vůni (two-alternative forced-choice). Interval mezi pokusy je 20s a používá se 16 koncentrací. Pokud subjekt udělá chybu, přechází se na vyšší koncentraci, pokud určí správný podnět, pokračuje v detekci té samé koncentrace. K určení nejnižšího prahu je zapotřebí 5krát určit správný stimulus v dané koncentraci. Tento test má spolehlivost okolo 0,88.

B. Pro stanovení schopnosti rozlišovat čichové podněty – čichové diskriminace (Odor discrimination) se používá Test čichové diskriminace. V tomto testu má vyšetřovaná osoba za úkol rozhodnout, zda dva po sobě následující čichové stimuly jsou stejné nebo odlišné. Používá se 32 párů vůní, z nichž 16 párů je shodných a 16 rozdílných. Z 16 rozdílných párů jich je 8 podobných a 8 velmi rozdílných. Interval mezi pokusy (každou dvojici) je 20s. Diskriminační skóre se počítá odečtením chyb učiněných u stejných párů (tzn. jako falešně pozitivní chyba) od správných odpovědí u rozdílných párů a dosahuje hodnot od 0 do 16. Pro srovnání mezi podobnými a rozdílnými páry se počítá skóre počtu správných odpovědí zvláště pro podobné a rozdílné páry s maximální hodnotou 8.

C. Velmi často užívaným testem je test čichové identifikace UPSIT. Obsahuje 40 různých vůní, které jsou umístěny v mikrokrystalech nanesených na papíře. Vůně se uvolní po seškrábnutí tužkou a testovaná osoba poté vybírá ze čtyř nabízených možností tu správnou (forced-choice test). Maximální skóre je 40, náhodná volba při anosmii vede k výsledku kolem 10, zatímco u simulace je skóre nápadně nízké. Spolehlivost tohoto testu je vysoká, pohybuje se v rozmezí 0,87 až 0,95. Jeho zkrácenou variantou, vhodnou zejména k vytipování osob, u kterých by bylo vhodné podrobnější vyšetření, je PST. Vyrábí se v několika variantách a vyšetření jedné osoby trvá přibližně 30s.

K testovní čichové paměti slouží OMT. Jedná se o nonverbální test, kdy vyšetřované osobě je předložena určitá vůně. Po krátkém intervalu (10s, 30s a 60s) má za úkol ji rozpoznat mezi 4 nabízenými čichovými podněty. Při špatných výsledcích v tomto testu je však nutné vyloučit jiný typ čichové poruchy (anosmii či hyposmii a poruchu čichové diskriminace).

K odlišení anosmie od jiných onemocnění či simulace lze použít čpavek nebo podobné dráždivé látky. Tyto látky jsou detekované volnými zakončeními nervus trigeminus, proto je u pravé anosmie jejich vnímání nezměněno.

### Poruchy čichu u jednotlivých onemocnění

Ve stáří je porucha čichu velmi častá. Trpí jí až 50% populace nad 60 let. Se stoupajícím věkem dochází i fyziologicky ke zhoršování všech čichových schopností. Ukazuje se, že paměť na vůně s věkem klesá více než verbální paměť (13). Čichové funkce mohou být dále zhoršeny dlouhodobým kouřením, abusem alkoholu, práci se čpavými látkami (například u chladicích zařízení), nebo přítomností čtených onemocnění (afekce nazálních a paranasálních dutin, alergie, endokrinologická a psychiatrická onemocnění a také procesy v CNS). V poslední době byla porucha čichu, zejména pak zhoršená identifikace čichových podnětů opakovaně prokázána u pacientů v časných stádiích neurodegenerativních onemocnění.

### Porucha čichu jako časný biomarker Alzheimerovy choroby (ACH)

ACH je nejčastější příčinou demence, tvoří 50–70% všech případů. Téměř vždy jí předchází stadium MCI – mild cognitive impairment. Pacienti s MCI nespĺňujú kritéria pro demenci, ale mají již kognitivní deficit, který je však neomezuje v jejich pracovním a sociálním životě. Podle toho, zda je či není postižená paměť, se MCI rozděluje na amnestickou a neamnestickou. Každý rok se u 15% pacientů s MCI (převážně s její amnestickou formou) rozvine ACH, zatímco u zdravých osob je to pouze u 1–2%.

Pro ACH je typická přítomnost neurofibrilárních klubek (tangles) a senilních amyloidových plak a úbytek neuronů. Tyto léze vznikají nejprve v transentorinální a entorinální oblasti (2). Odtud postupuje degenerační proces do dalších oblastí temporálního



# MEDIPHARM

4. ročník medzinárodnej zdravotníckej a farmaceutickej výstavy



**záštita:** Ministerstvo zdravotníctva SR

**odborní garanti:** Úrad verejného zdravotníctva SR • Slovenská lekárska komora • Slovenská komora sestier a pôrodných asistentiek • Trenčianska stomatologická akadémia sústavného vzdelávania • Asociácia súkromných lekárov SR • Asociácia nemocníc Slovenska • Regionálna komora zubných lekárov Trenčín • Slovenská lekárska spoločnosť • Lekárska fakulta UK • Komora iných zdravotníckych pracovníkov • Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Trenčíne

**mediálni partneri:**











## 29. - 30. 4. 2008

**EXPO CENTER a.s.,** Pod Sokolicami 43, 911 01 Trenčín, tel.: +421-32-744 24 15  
 fax: +421-32-743 56 00, e-mail: mikulas@expocenter.sk, [www.expocenter.sk](http://www.expocenter.sk)

laloku. Brzké postižení struktur, které jsou součástí centrální čichové dráhy, dobře koreluje se sníženou čichovou identifikací, která se objevuje již u pacientů s MCI. Větší riziko přechodu z MCI do ACH je u pacientů, kteří mají objektivně prokázanou poruchu čichu, subjektivně si jí však nejsou vědomi (3). Tíže čichového postižení dobře koreluje s progresí onemocnění, nejdříve a nejzávažněji je postižena čichová identifikace, v pokročilejších stadiích choroby se přidává i porucha diskriminace a detekce (9, 17).

Vyšší riziko rozvoje ACH mají také osoby s přítomností ApoE ε4 alely v genotypu. 80% pacientů s familiární a 64% osob se sporadickou formou ACH jsou nositeli alespoň jedné této alely, zatímco její výskyt ve zdravé populaci se pohybuje v rozmezí 25–30%. Ukázalo se, že u zdravých osob s přítomností ApoE ε4 alely je vyšší výskyt poruch čichové identifikace než u osob, které tuto alelu nemají (14). V prospektivní studii na vzorku 1 800 osob (7) se zjistilo, že kognitivně intaktní jedinci s hyposmií nebo anosmií mají větší riziko kognitivního selhání, které se dále zvyšuje při přítomnosti apoE ε4 alely (rozvoj kognitivního deficitu byl u těchto osob pětkrát častější než u osob bez poruchy čichu a bez přítomnosti této alely).

### Parkinsonova nemoc (PN)

Porucha čichu u osob s PN byla popsána již před více než 30 lety (1) a je přítomna častěji než charakteristický projev této choroby – tremor (4). Jedná se jak o snížení čichového prahu (15), tak o poruchu čichové diskriminace (19) i identifikace (18). Ta však není pro všechny vůně vyjádřená stejnoměrně, identifikace některých vůní (například pizza) byla osobami s PN v porovnání s kontrolní skupinou horší významně, zatímco u jiných rozdíl tak signifikantní nebyl (8). Opakovaně bylo prokázáno, že tíže čichového deficitu nekoreluje s délkou trvání choroby, silou tremoru, stavem motorických a kognitivních funkcí a není ovlivněna ani užíváním antiparkinsonské medikace. Není zde ani souvislost s rozsahem degenerace dopaminergních struktur (10, 16).

### Kortikobazální degenerace (CBD)

CBD postihuje bazální ganglia a parietální lalok (tedy oblasti, které se zpracování čichových podnětů neúčastní) a čich zůstává u těchto pacientů nezměněn (11). Toho může být využito k odlišení CBD od jiných Parkinsonských poruch.

### Demence s Lewyho tělísky (LBD)

Na rozdíl od ACH a PN existuje jen několik studií, které se zabývají postižením čichu u paci-

entů s LBD. Byl porovnáván výskyt anosmie (12) a čichová identifikace (12, 20) u osob s LBD, ACH a kontrol. V obou případech se ukázalo, že čich je u LBD poškozen výrazněji než je tomu u ACH. V neuropatologických studiích byla prokázána přítomnost Lewyho tělísek a spongiformních změn v entorinálním kortexu, Lewyho neurity byly nalezeny v neuronech nucleus olfactorius a v gliových buňkách bulbus olfactorius (6).

### Frontotemporální lobární degenerace

Jedná se o nesourodou skupinu onemocnění postihující různé oblasti mozku. Čich je nejvíce postižen u pacientů se SD, u kterých dochází k atrofii temporální oblasti a amygdaly, čemuž odpovídá výrazná porucha čichové identifikace, zatímco detekce a diskriminace zůstává nezměněna (11).

U frontální varianty dochází převážně k postižení frontálního laloku, v určité míře bývá zasažen i temporální cortex. Porucha čichu je relativně malá a týká se rovněž převážně čichové identifikace (11). K horším výsledkům v čichových testech zde přispívá i porušení exekutivních funkcí a podle některých autorů i podíl orbitofrontální kůry na čichové diskriminaci.

### Literatura

1. Ansari KA, Johnson AJ. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Chronic Dis* 1975; 28: 493–497.
2. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991; 82: 239–259.
3. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1399–1405.
4. Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration* 1995; 4: 93–97.
5. Duff K, McCaffrey RJ, Solomon GS. The Pocket Smell Test: Successfully discriminating probable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 197–201.
6. Gomez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC et al. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 1284–1291.
7. Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, McCormic WC, McCurry SM, Schellenberg GD, Larson EB. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein ε4 status. *Neurology* 1999; 53: 1480–1487.
8. Hawkes CH, Shephard BC. Selective anosmia in Parkinson's disease? *Lancet* 1993; 341: 435–436.
9. Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, Friedland MD. Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology* 1988; 38: 1228–1232.
10. Lehrner JP, Brucke T, Kryspin-Exner I et al. Impaired olfactory function in Parkinson's disease. *Lancet* 345, 1054–1055.
11. Luzzi S, Snowden JS, Neary D et al. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1823–1831.
12. McShane RH, Nagy Z, Esiri MM et al. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 739–743.
13. Murphy C, Nordin S, Acosta L. Odor learning, recall, and recognition memory in young and elderly adults. *Neuropsychology* 1997; 11: 126–137.
14. Murphy C, Bacon AW, Bondi MW, Salmon DP. Apolipoprotein E status is associated with odor identification deficits in nondemented older person. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998; 855: 744–750.
15. Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 88–89.
16. Roth J, Radil, Růžicka E et al. Apomorphine does not influence olfactory thresholds in Parkinson's disease. *Funct Neurol*, 1998; 13(2): 99–103.
17. Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 357–360.
18. Stern MB, Doty RL, Dotti M et al. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994; 44: 266–268.
19. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 2001; 16: 41–46.
20. Westervelt HJ, Stern RA, Remont G. Odor Identification Deficits in Diffuse Lewy Body Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 2003; 16: 93–99.

### Vaskulární demence

Vyšetření čichu (zejména čichové identifikace) lze rovněž použít k rozlišení dvou u nás nejčastějších příčin demencí – ACH a vaskulární demence. Zatímco pro ACH je typická časná a poměrně závažná porucha identifikace vůní a pachů, u pacientů s vaskulární demencí zůstává čich dlouhou dobu nezměněn (5).

### Závěr

Přesto, že je vyšetření čichu v neurologické praxi často opomíjeno, může upozornit na přítomnost neurologického onemocnění, usnadnit diferenciální diagnostiku (například ACH x vaskulární demence, parkinsonský syndrom) i pomoci odhadnout vývoj onemocnění (v případě MCI). Největší využití má u ACH, kde je porucha čichové identifikace jedním z prvních projevů této choroby a objevuje se již v době, kdy jsou kognitivní funkce postiženy jen minimálně nebo zcela zachovány.

*Podpořeno granty GAČR 309/05/0693, GAUK 7910/2007 a interním grantem FN Motol.*

### MUDr. Hana Magerová

Neurologická klinika 2. LF UK  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5-Motol  
e-mail: hana.magerova@email.cz