

Czy trening węchowy może sprzyjać usprawnianiu funkcjonowania pamięciowego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi?

Can olfactory training support improvement of memory functioning in patients with mild cognitive disorders?

Agnieszka Mydlikowska-Śmigórska^{1,2}, Krzysztof Śmigórski¹,
Dorota Szcześniak³, Joanna Rymaszevska³

¹Centrum Neuropsychologii „Neurona” w Wołowie

²Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra Geriatrii

³Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra Psychiatrii

Summary

Aim. According to some theoretical interpretations of the olfactory training effects, the training may indirectly exert positive influence on cognitive functioning in patients with Alzheimer’s dementia. The mechanism of action is stimulation of cerebral blood flow in areas of brain which are shared by olfactory and memory processes. The aim of this article is to verify a hypothesis that the olfactory training improves memory and attention functions in patients with amnesic mild cognitive impairment.

Method. Participants with amnesic mild cognitive impairment (N = 35; 17 males and 18 females) constituted their own control group. During the first 12 weeks from the baseline evaluation no therapeutic actions were performed. The subjects underwent control neuropsychological assessment and entered in the second stage of the study. In that stage they were subjected to a daily olfactory training, which included two a few-minute-long sessions per day, which were performed for the following 3 months. Subject’s memory functioning was measured at three time points: at the baseline, after 3 months and after 6 months (from the baseline). Cross-over assignment was used as the intervention method – which means that the participants constituted their own control group. The scales employed in the study to measure memory and attention were: ACE–III, CVLT, and MMSE.

Results. Statistically significant improvement in memory functions measured with the CVLT, MMSE, ACE–III Memory, and ACE–III Total Score was obtained. It is considered an artefact related to practice effects, not true training results. Moreover, trend suggesting improvement on the ACE–III Attention was noted as well.

Conclusions. The authors review theoretical implications of the conducted study. Methodological challenges pertaining to the study design are discussed and future research directions are proposed.

Słowa kluczowe: trening węchowy, łagodne zaburzenia poznawcze, rehabilitacja neuropsychologiczna

Key words: olfactory training, mild cognitive impairment, neuropsychological rehabilitation

Wstęp

Mimo intensywnych poszukiwań nadal nie udało się znaleźć leku na chorobę Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD). Według danych przytaczanych przez ekspertów procent badań zakończonych negatywnie lub nierozstrzygalnych wynosi 99.6 [1]. Większość kierunków poszukiwań dotyczy terapii farmakologicznych, aczkolwiek podejmowane są próby wdrażania oddziaływań neuropsychologicznych, np. poprzez stosowanie uczenia się bezbłędnego lub metod terapii reminiscencyjnej [2-4]. Liczne niepowodzenia związane z próbami oddziaływania na rozwiniętą chorobę Alzheimera skierowały uwagę badaczy na jej wcześniejsze stadia, stadium przedkliniczne oraz prodromalne, tzw. łagodne zaburzenia poznawcze.

Łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive impairment*, MCI), zgodnie z ICD-11 określane mianem łagodnego zaburzenia neuropoznawczego (*mild neurocognitive disorder*), są diagnozowane, gdy pacjenci zgłaszają skargi związane z poczuciem pogorszenia sprawności poznawczej, potwierdzanego za pomocą obiektywnych metod. Istotne pogorszenie może dotyczyć jednej lub więcej dziedzin funkcjonowania poznawczego, jednakże nie zaburza ono zdolności osoby do samodzielnego wykonywania czynności życia codziennego. Pogorszenie to nie może być wytłumaczone w kategoriach normalnego procesu starzenia się [5].

Autorzy niniejszej pracy opublikowali wyniki badań [6] nad treningiem sprawności węchowej u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi typu amnestycznego. Z badań tych wynika, iż można w pewnym stopniu poprawić sprawność rozpoznawania i różnicowania zapachów w wyżej wymienionej grupie pacjentów. Według wiedzy autorów prace na temat wpływu treningu węchowego na poziom sprawności poznawczej u pacjentów z MCI nie zostały dotychczas opublikowane. Dalautzai w swojej pracy przeglądowej [7] stwierdza, iż usprawnianie funkcji węchowych u osób z chorobą Alzheimera jest ważnym celem terapeutycznym, gdyż poprawia mózgowy przepływ krwi (rCBF), stan połączeń neuronalnych w regionach związanych z węchem oraz funkcjonowanie poznawcze. Już sama stymulacja nerwu trójdzielnego działa korzystnie na sprawność węchową i może łagodzić dysfunkcje węchowe związane z wiekiem i AD. Autor ów przytacza wyniki badań nad zwierzętami wskazujących, że uczenie węchowe pozytywnie wpływa na zmiany neurofizjologiczne u szczurów i myszy. U ludzi z kolei uczenie węchowe powoduje wewnętrzne zmiany w neuronach piramidalnych, tworzące sprzyjające warunki wzrostu połączeń synaptycznych bazujących na aktywności. Dalautzai podaje, iż nieustanne uczenie się węchowe może utrzymywać mózg w trybie nauki, w którym pamięć zapachów nabywana jest szybko i efektywnie.

Wiadomo, iż poziom sprawności węchowej jest rzetelnym predyktorem rozwoju choroby Alzheimera u pacjentów z MCI. Potwierdzono empirycznie [8, 9], że zaburzenia węchu występują w przedklinicznej fazie AD, wyprzedzając symptomy poznawcze i afektywne. Doty [10] przytacza wyniki badań podłużnych, zgodnie z którymi zaburzenia węchowe poprzedzają inne objawy kliniczne AD o kilka lat. Według wyników uzyskanych przez Scalco i jego zespół [11] obniżenie sprawności węchowej wiąże się z podwyższonym ryzykiem pogorszenia sprawności poznawczej i może zapowiadać rozwój AD u pacjentów cierpiących na MCI. Już w latach 90. XX wieku wykazano [12], że sprawność identyfikacji węchowej i wysokość progów węchowych pozwala przewidywać dalszy rozwój choroby w 91% przypadków pacjentów z AD i 73% przypadków MCI. Niektórzy badacze [13] uważają, że zaburzenia węchowe mogą być lepszym predyktorem procesu otępiennego niż wyniki testów sprawności poznawczej.

Testy sprawności węchowej pozwalają na precyzyjne różnicowanie pacjentów z AD i osób zdrowych, a ich wyniki korelują z poziomem wykonania odroczonego w teście pamięci CVLT (California Verbal Learning Test) [11]. Pacjentów anozmicznych cechują zmiany atroficzne w następujących regionach mózgu: środkowej korze przedczołowej (*medial prefrontal cortex*, MPC), przedniej korze zakrętu obręczy (*anterior cingulate cortex*, ACC) oraz środkowej korze zakrętu obręczy (*middle cingulate cortex*, MCC). Ponadto stwierdza się zmiany objętości w obszarach: grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (*dorsolateral prefrontal cortex*, dlPFC), mózdzku (cerebellum oraz górnego zakrętu potylicznego (*superior occipital gyrus*, SOG). Atrofia stwierdzona została dodatkowo w korze gruszkowatej (*piriform cortex*, PC), korze wyspy (*insular cortex*, IC), korze okołoooczodołowej (*orbitofrontal cortex*, OFC), zakręcie nadbrzeżnym (*supramarginal gyrus*, SMG), przedklinku (*precuneus*, Prec), hipokampie (*hippocampus*, HPC) oraz w rejonie parahipokampalnym [7]. Powyższe zmiany atroficzne są funkcją czasu trwania anosmii – ta trwająca ponad dwa lata ma bardziej niszczący wpływ w porównaniu z anosmią trwającą krócej. Co istotne, stymulacja węchowa zwiększa lokalny przepływ krwi w mózgu – w OFC, PC, ciele migdałowatym, korze ciemieniowej i wyspie [7].

Jak podają Gates i wsp. [14], dotychczasowe doniesienia o braku efektów stosowania treningu poznawczego u osób z MCI mogły być efektem niedostatecznie jasnego zdefiniowania interwencji. Według tych autorów ćwiczenia poznawcze przynoszą umiarkowane do dużych korzyści w zakresie sprawności poznawczej pacjentów mierzonej testami pamięci. Lustig i wsp. [15] dowodzą, iż tzw. podejścia multimodalne, które wykorzystują zjawisko transferu, mogą usprawniać funkcjonowanie poznawcze osób w wieku starszym. Przykładem są ćwiczenia aerobowe, których pozytywny wpływ na neurogenezę i angiogenezę potwierdzony został w badaniach na zwierzętach [16] oraz u ludzi [17]. W tych ostatnich stwierdzono poprawę sprawności wielu dziedzin poznawczych, a w szczególności sprawności funkcji wykonawczych.

W związku z powyższym autorzy niniejszej pracy postanowili sprawdzić, czy uczestnictwo w treningu sprawności węchowej wiąże się z korzyściami poznawczymi. Innymi słowy, czy można by trening sprawności węchowej potraktować jako trening sprawności poznawczej? Pojęcie treningu poznawczego dotyczy programów, które na bazie określonej teorii rozwijają umiejętności lub strategie, w tym proponują ukie-

runkowane ćwiczenia, mające odnosić się do konkretnych funkcji poznawczych [18]. Celem treningu poznawczego jest prewencja, opóźnianie bądź zmniejszanie rozpadu poznawczego lub przywracanie utraconej sprawności, a także uczenie radzenia sobie z deficytami [19, 20]. Trening sprawności węchowej może być potraktowany jako narzędzie pozwalające na opóźnienie lub zmniejszenie stopnia procesu otępiennego, a więc jako trening poznawczy.

Celem niniejszej pracy jest zweryfikowanie hipotezy, iż trening węchowy usprawnia funkcjonowanie pamięciowe i uwagi u pacjentów z MCI.

Metodologia

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Pacjenci podpisali pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie nie wiązało się z wystąpieniem negatywnych efektów ubocznych u jego uczestników. Badani zostali zrekrutowani spośród pacjentów Ośrodka Alzheimerskiego w Ścinawie oraz Centrum Neuropsychologii „Neurona” w Wołowie. Jako model interwencji zastosowano tzw. *cross-over assignment*, w ramach którego pacjenci stanowili swoją własną grupę odniesienia. Przez pierwsze trzy miesiące nie byli poddawani treningowi, po czym uruchamiano procedurę, która trwała kolejne trzy miesiące. Trening odbywali w czasie pobytu w ośrodku w Ścinawie oraz w trybie ambulatoryjnym. Uczestnicy przeszli całościowe badanie neuropsychologiczne w trzech etapach badania: 1) Pomiar początkowy (*baseline*) – ustanawiający punkt odniesienia dla monitorowania zmian; 2) Po trzech miesiącach bez treningu węchowego – „Miesiąc 3”; 3) Po trzech miesiącach uczestnictwa w treningu węchowym – „Miesiąc 6”.

Charakterystyka treningu węchowego

Zastosowano trening węchowy opracowany przez firmę Burckhardt (Niemcy), tzw. „Smell Quartet”. Pacjenci uczestniczący w fazie treningu przez cztery tygodnie, dwukrotnie w ciągu dnia, poddawani byli ekspozycji na cztery zapachy: cytrynowy, różany, eukaliptusowy oraz goździkowy. Pojedyncza sesja trwała 1–2 minuty.

Charakterystyka badanej grupy

Z początkowej puli 200 pacjentów, których wyłoniono w oparciu o analizę dokumentacji, do badania zakwalifikowano 60 osób. Selekcja została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań medycznych (internistycznych, neurologicznych i psychiatrycznych) oraz neuropsychologicznych. W jej ramach przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów oraz przeprowadzono badania z zastosowaniem następujących metod: 1) wywiad (z pacjentem oraz opiekunem); 2) Mini Mental State Examination (MMSE); 3) California Verbal Learning Test (CVLT) – ocena słuchowej pamięci werbalnej; 4) Test Pamięci Wzrokowej Bentona (Benton Visual Memory Test, BVMT) – ocena pamięci wzrokowej oraz procesów analizy i syntezy wzrokowo-przestrzennej;

5) Test Fluencji Słownej – fonemicznej i semantycznej, ocena sprawności organizacji procesów myślenia/funkcji wykonawczych; 6) Test Płynności Kategorialnej Ruffa (Ruff Figural Fluency Test, RFFT) – ocena sprawności funkcji wykonawczych: inicjacji, planowania i wnioskowania dywergentnego; 7) Test Sortowania Kart z Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST) – całościowa ocena sprawności funkcji wykonawczych; 8) Test Matryc Standardowych Ravena – ocena sprawności poznawczej; 9) Kolorowy Test Połączeń (Color Trails Test, CTT) – ocena sprawności podtrzymywania uwagi i myślenia sekwencyjnego; 10) Test Uwagi D2 – ocena sprawności podzielności, przeczutności i podtrzymywania uwagi oraz szybkości skanowania pola wzrokowego; 11) wybrane próby kliniczne baterii Luria–Nebraska – ocena sprawności mowy ekspresywnej, mowy odbiorczej, sprawności motorycznej, obecności deficytów parcjalnych. Zastosowane testy są powszechnie stosowane w neuropsychologii oraz umożliwiają ocenę sprawności funkcji pamięciowych, językowych, wykonawczych oraz wzrokowo-przestrzennych [21].

Ostatecznie uwzględniono wyniki tych 35 osób, które dotrzymały reżimu treningu. Kryteria włączenia opisane są w tabeli nr 1. Wiek uczestników wahał się pomiędzy 55 a 89 lat ($M=69,7$; $SD=7,7$). Grupa była zrównoważona pod względem płci (17 kobiet i 18 mężczyzn). Średnia wartość MMSE wynosiła 25,85 ($SD=1,35$; rozrzut od 23 do 28). U 5 pacjentów stwierdzono anozmię, u 23 – hipozmię, u 7 – normozmię (wynik całkowity Sniffin' Sticks: $M=23,7$; $SD=7,4$; $min=9,5$; $max=35,5$).

Tabela 1. Kryteria włączenia/wylączenia do badania

Kryteria włączenia
– wiek co najmniej 55 lat
– MMSE = 25–28
– potwierdzona interdyscyplinarnie diagnoza aMCI
Kryteria wylączenia
– przebyty uraz mózgowo-czaszkowy z utratą przytomności
– zdiagnozowane choroby neurologiczne inne niż MCI
– zdiagnozowane inne przewlekłe choroby somatyczne wpływające na funkcjonowanie poznawcze
– zdiagnozowane zaburzenia psychiczne
– MMSE ≤ 24 i ≥ 29
– choroby somatyczne mogące wpływać na funkcję węchu (infekcja górnych dróg oddechowych, cukrzyca, polineuropatie)

Badania przesiewowe odbywały się w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem projektu oraz były elementem diagnozy prowadzonej w Ośrodku Alzheimerowskim. Ponadto bateria testów pamięci stosowana była w wyżej wymienionych trzech punktach czasowych. Bateria testów obejmowała: MMSE, Addenbrooke Cognitive Examination III (ACE–III) oraz California Verbal Learning Test (CVLT – przedmiotem analizy była VII próba, wykonywana po odroczeniu). Są to popularne i znane od lat metody oceny neuropsychologicznej, zatem, ze względu na objętość artykułu, nie będą tutaj omówione. Osoby zainteresowane odsyła się do literatury – np. pracy przeglądowej

Arevalo-Rodrigueza i wsp. [22] na temat MMSE, artykułu Bruno [23] dotyczącego ACE-III oraz publikacji Alioto i wsp. [24] o CVLT.

Analizy statystyczne.

Uzupełnione dane zostały przeanalizowane przy użyciu Ogólnego Modelu Liniowego z Powtarzanymi Pomiarami (General Linear Model Repeated Measures, GLMRR). Użyto programu SPSS v.25 (IBM Inc., USA). GLMRR został wybrany jako najbardziej optymalny do strategii pomiaru, polegającej na powtarzaniu pomiarów w tej samej grupie badanych oraz zbieraniu danych o charakterze ilorazowym. Do analizy danych nominalnych i porządkowych użyto testu *chi*-kwadrat. Wyniki testu CVLT zostały przeanalizowane testem Friedmana, ze względu na częsty brak spełnienia wymogu normalności rozkładu danych.

Analiza wyników

Analiza statystyczna przeprowadzonych wyników wykazała statystycznie istotne różnice uzyskane w testach CVLT, MMSE, podskalach testu ACE-III: Uwaga, Pamięć oraz Wynik ogólny. Nie stwierdzono zmian w zakresie podskal testu ACE-III: Fluencja, Język oraz Zdolności Wzrokowo-Przestrzenne (por. tabela 2, 3, 4 i 5).

Tabela 2. Charakterystyka opisowa wyników testów pamięci: ACE-III oraz MMSE w trakcie badania

	N	MMSE		ACE – Uwaga		ACE – Pamięć		ACE – Fluencja		ACE – Język		ACE – Zdoln. Wzrok. – Prz.		ACE – Wynik ogólny	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Baseline	35	25,91	1,27	17,71	9,70	18,00	4,35	9,94	3,52	24,20	3,88	14,77	1,86	81,29	15,07
Miesiąc 3	35	26,45	1,23	15,87	2,01	19,86	3,34	10,03	2,05	24,67	1,65	14,91	1,03	85,35	6,63
Miesiąc 6	35	26,58	1,50	17,14	1,15	20,64	3,03	9,85	1,60	25,12	1,24	14,40	1,90	87,14	5,59

M – średnia

SD – odchylenie standardowe

Tabela 3. Istotność statystyczna zmian sprawności poznawczej mierzonej testem ACE-III oraz MMSE w trakcie badania.

Wilks' Lambda						
Zmienna	Wartość	F	df treningu	df błędu	istotność	Częstkowe eta-kwadrat
MMSE	0,769	40,954	20,000	330,000	p<0,05*	0,231
ACE – Uwaga	0,567	120,626	20,000	330,000	p<0,05*	0,433
ACE Pamięć	0,663	80,399	20,000	330,000	p<0,05*	0,337

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

ACE – Fluencja	0,989	0,175	20,000	330,000	p=0,840	0,011
ACE – Język	0,880	20,251	20,000	330,000	p=0,121	0,120
ACE – Zdoln. Wzrok. – Prz.	0,906	10,717	20,000	330,000	p=0,195	0,094
ACE – Wynik ogólny	0,810	30,876	20,000	330,000	p<0,05*	0,190

* – Zmiany istotne statystycznie.

df – stopnie swobody: treningu (efektu głównego) oraz błędu (wariancji błędu)

F – statystyka F analizy

Cząstkowe eta-kwadrat (partial eta-squared) – miara efektu głównego

Wyniki analizy Lambda Wilksa wskazują na istotność statystyczną zmian sprawności uwagi w trakcie badania ($F(2, 33)=8,399$; $p<0,005$) (tab. 2 i 4). Badani w pierwszym pomiarze uzyskali średni wynik $M=17,71$; po trzech miesiącach spadł on do $M=15,87$; a po kolejnych trzech miesiącach, w trakcie których badani uczestniczyli w treningu sprawności węchowej, wzrosło do $M=17,14$. Zwraca uwagę znacznie większe odchylenie standardowe w trakcie pierwszego pomiaru ($SD=9,70$) w porównaniu z pomiarem drugim ($SD=2,01$) oraz pomiarem trzecim, w którym odchylenie wyniosło $SD=1,15$. Prawdopodobnie w trakcie początkowego badania jeden lub kilku uczestników z jakiegoś powodu uzyskało wyższe wyniki. Potwierdza to analiza efektów wewnątrzbiektowych, która wykazała, że odrzucenie hipotezy zerowej byłoby przedwczesne ($F(2, 68)=0,863$; $p=0,427$; sferyczność Mauchleya: $\chi^2(2)=94,523$; $p<0,005$).

Tabela 4. Charakterystyka opisowa wyników testu pamięci CVLT w trakcie badania.

	N	Próba A1		Próba A2		Próba A3		Próba A4		Próba A5		Próba B		Próba A6		Próba A7	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Baseline	35	4,29	1,90	5,89	2,17	6,91	3,06	7,49	3,18	8,38	3,18	4,09	1,54	5,66	3,14	6,03	3,41
Miesiąc 3	35	4,60	2,00	6,89	2,25	7,52	2,28	8,21	2,35	8,83	2,69	4,01	1,21	6,75	2,39	6,32	2,88
Miesiąc 6	35	6,38	1,92	8,22	2,12	8,75	2,21	8,53	2,65	10,44	2,26	4,47	1,03	8,04	3,04	7,82	3,09

M – średnia

SD – odchylenie standardowe

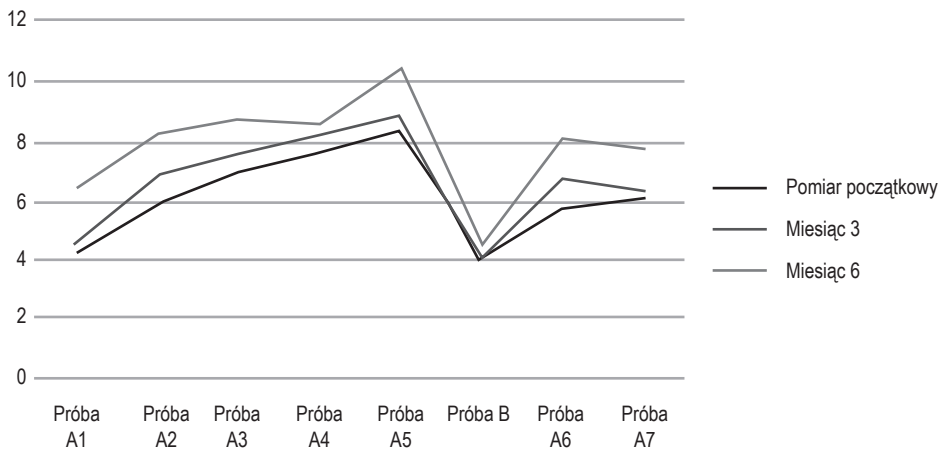
Tabela 5. Istotność statystyczna zmian sprawności poznawczej mierzonej testem CVLT w trakcie badania.

Zmienna	Próba A1	Próba A2	Próba A3	Próba A4	Próba A5	Próba B	Próba A6	Próba A7
χ^2	21,206	22,992	15,697	8,773	17,055	4,032	11,863	12,687
df	2	2	2	2	2	2	2	2
Istotność	p<0,005*	p<0,005*	p<0,005*	p<0,05*	p<0,005*	p=0,133	p<0,005*	p<0,005*

χ^2 – chi kwadrat

df – stopnie swobody

* – Zmiany istotne statystycznie



Wykres 1. Zmiany poziomu sprawności pamięci mierzone testem CVLT.

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w ilości przypominanych słów we wszystkich siedmiu próbach serii A (wyniki w tab. 4 i 5) na przestrzeni badania. Pacjenci uzyskiwali coraz lepsze wyniki z każdym pomiarem. Co ciekawe, wyniki w próbie B były praktycznie identyczne (por. wykres 1).

Dyskusja

We wstępie do niniejszego artykułu przytoczono rozważania teoretyczne, zgodnie z którymi aktywność węchowa wpływa stymulująco na pracę mózgu i może sprzyjać poprawie sprawności poznawczej. Można w związku z tym zastanawiać się nad praktycznymi implikacjami wspomnianej teorii. Na podstawie niniejszego badania stwierdzono, iż uczestnictwo w treningu sprawności węchowej nie jest związane z poprawą sprawności pamięciowej u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi.

W przypadku rezultatów testów MMSE, CVLT, ACE-III Pamięć oraz ACE-III Wynik ogólny (por. tab. 2, 3, 4 i 5) krzywe wyników sugerują, iż najprawdopodobniej uzyskana poprawa mierzonych przez te testy sprawności poznawczych jest artefaktem związanym z efektem uczenia się. Argumentem wspierającym powyższe wytłumaczenie jest fakt, iż poprawę na poziomie trendu obserwowano w pomiarze drugim, po trzech miesiącach bez terapii. Spontaniczna poprawa sprawności poznawczej nie powinna być obserwowana w populacji osób z MCI, które stanowią fazę prodromalną choroby Alzheimera. Użytecznym tłumaczeniem jest uznanie, iż pacjenci mimowolnie przyswoili sobie reguły wykonywania wyżej wymienionych testów, dzięki czemu w kolejnych pomiarach wypadali coraz lepiej.

Istnieje możliwość, iż wyniki uzyskane w teście ACE-III Uwaga są efektem udziału badanych w treningu węchowym. U uczestników nie stwierdzono poprawy w pomiarze drugim, dopiero badania po zakończonym treningu wskazały na poprawę

sprawności funkcjonowania uwagi (mierzonej testem ACE–III Uwaga). Mimo iż wyniki nie potwierdzają istotności statystycznej zmian, ich niejednoznaczność zachęca do powtórzenia badań na większej grupie.

Uzyskane rezultaty mogą być zinterpretowane następująco: 1) trening sprawności węchowej nie poprawia sprawności poznawczej u osób z MCI, co udokumentowało niniejsze badanie; 2) trening sprawności węchowej nie poprawia sprawności poznawczej u osób z MCI, kwestią otwartą pozostaje jednak efektywność jego aplikacji w innych zaburzeniach czy u osób zdrowych; 3) trening sprawności węchowej może poprawiać sprawność poznawczą u osób z MCI, jednakże ograniczenia metodologiczne niniejszego badania nie pozwoliły tego wykazać.

Przyjęcie wytłumaczenia pierwszego wiąże się z uznaniem za nieużyteczne podejścia [7], zgodnie z którym usprawnianie funkcji węchowych u osób z AD ma sens ze względu na pobudzenie mózgowego przepływu krwi, wzrost połączeń synaptycznych oraz stymulację procesów angio – i neurogenezy. Biorąc pod uwagę zgromadzony materiał teoretyczny oraz empiryczny, taka jednoznaczna konkluzja jest według autorów niniejszego artykułu przedwczesna. Można przyjąć, iż rejony, w których dochodzi do pobudzenia wyżej wymienionych procesów, nie są zaangażowane w funkcje pamięciowe. Ponadto, co będzie omówione wkrótce, różne aspekty metodologii niniejszego badania nie pozwalają przyjąć powyższego tłumaczenia.

Interpretacja druga, zgodnie z którą trening sprawności poznawczej może nie działać w populacji z MCI, lecz nie wyklucza to jego efektywności w innych schorzeniach (np. chorobie Parkinsona) lub w zdrowej populacji geriatrycznej, ma pewne poparcie w literaturze. Brak korzystnych efektów treningu jest spójny z brakiem pozytywnych rezultatów badań klinicznych nad różnymi substancjami farmakologicznymi [1]. Możliwe, iż zmiany neurodegeneracyjne w MCI są zbyt zaawansowane lub zlokalizowane w takich obszarach, których pobudzanie poprzez wzmożenie krążenia mózgowego nie przynosi realnej poprawy. Nie jest jednak wykluczone, że w przypadku osób zdrowych w wieku podeszłym lub cierpiących na inne choroby neurozwyrodnieniowe trening taki przyniesie dobre rezultaty. Wiadomo, iż pacjenci z chorobą Parkinsona dobrze reagują na trening węchowy – wyniki badań na ten temat wskazują na poprawę sprawności tego zmysłu [25-28]. Warto byłoby więc sprawdzić wpływ takiego treningu na funkcje poznawcze w tej grupie. Podobnie jak w przypadku poprzedniej interpretacji można podnieść argument, iż jednoznaczne stwierdzenie braku poprawy poznawczej w następstwie treningu węchowego jest przedwczesne, zwłaszcza gdy porówna się je z bogatym materiałem badań naukowych sugerującym możliwość takich zmian.

Trzecia interpretacja zakłada, iż ograniczenia metodologiczne przeprowadzonego badania nie pozwalają przyjąć hipotezy zerowej. Następujące argumenty przemawiają za wstrzymaniem się z ostatecznym werdyktem:

- (1) Liczba badanych wyniosła 35 osób. Brak spełnienia wymogu sferyczności danych sugeruje, iż warto byłoby zbadać większą ilość pacjentów, celem ograniczenia wpływu pojedynczych wyników na parametry danych oraz celem zwiększenia mocy analiz statystycznych.
- (2) Niejednoznaczny charakter wyników – w przypadku potwierdzonych, istotnych statystycznie zmian w testach CVLT, MMSE, ACE–III Pamięć oraz ACE–III

Wynik ogólny mamy do czynienia z efektem praktyki. Wyniki w teście ACE–III Uwaga są bardziej złożone i na poziomie trendu przedstawiają dynamikę zmian, której można oczekiwać od osób z MCI: brak zmian lub lekkie pogorszenie sprawności pamięci i uwagi w ciągu pierwszych trzech miesięcy bez terapii oraz poprawa po trzech miesiącach uczestnictwa w treningu. Warto zwrócić uwagę, iż analiza wielozmiennowa z zastosowaniem Lambdy Wilksa wskazuje na istotność statystyczną zmian. Zastosowanie bardziej rygorystycznej analizy uwzględniającej współczynniki sferyczności Mauchleya nie potwierdziło tych rezultatów.

- (3) Zastosowany model teoretyczny, zakładający poprawę sprawności funkcjonowania poznawczego u osób z MCI w następstwie treningu węchowego, może nie być optymalny. W badaniach klinicznych leków na chorobę Alzheimera mierzono się z podobnymi trudnościami i postanowiono zmienić rozumienie pojęcia efektywności klinicznej leku. Zamiast operacjonalizowania go jako podwyższenia sprawności w porównaniu z wynikiem początkowym ujmuje się je jako spowolnienie pogarszania sprawności poznawczej [29]. Możliwe, iż trening węchowy niekoniecznie przyczynia się do podwyższenia sprawności pamięci – może jednak sprzyjać spowolnieniu progresji deficytów poznawczych. Kwestia ta wymaga dalszych długotrwałych badań prospektywnych.

Podsumowanie

Uzyskane wyniki sugerują brak oczekiwanych efektów terapeutycznych treningu węchowego. Niemniej jednak przyjęcie, że efekty te nie występują, jest przedwczesne. Analizując silne i słabe strony metodologii przeprowadzonego badania, autorzy wskazują, iż konieczne są dalsze prace w tym obszarze. Silnym argumentem są doniesienia empiryczne oraz analizy teoretyczne, sugerujące możliwość rehabilitacji neuropsychologicznej funkcji poznawczych drogą stymulacji węchowej.

Piśmiennictwo

1. Cummings J. *Lessons Learned from Alzheimer Disease: Clinical Trials with Negative Outcomes*. Clin. Transl. Sci. 2018; 11: 147–152.
2. Clare L, Jones R. *Errorless Learning in the Rehabilitation of Memory Impairment: A Critical Review*. Neuropsychol. Rev. 2008; 18(1): 1–23.
3. Middleton EL, Schwartz MF. *Errorless Learning in Cognitive Rehabilitation: A Critical Review*. Neuropsychol. Rehab. 2012; 22(2): 138–168.
4. Li M, Jyu J, Zhang Y, Gao M, Li W, Ma X. *The clinical efficacy of reminiscence therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer disease. Study protocol for a randomized parallel-design controlled trial*. Medicine. 2017; 96: 51.
5. World Health Organization. *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision)*. 2018; <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

6. Mydlikowska-Śmigórska A, Śmigórski K, Winkel I, Korbuszewska-G B, Rymaszewska J. *Efektywność czterotygodniowego treningu węchowego u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi*. W: Pirogowicz I, Sobieszkańska M. red. *Współczesna geriatrya. Choroby otępienne*. Wrocław: Dolnośląska Izba Lekarska; 2019.
7. Daulatzai MA. *Olfactory dysfunction: its temporal relationship and neural correlates in the pathogenesis of Alzheimer's disease*. Journal of Neural Transmission. 2015; 122: 1475–1497.
8. Attems J, Walker L, Jellinger KL. *Olfaction and Aging: a Mini-Review*. Gerontology. 2015; 61: 485–490.
9. Wehling E, Nordin S, Espeseth T, Reinvang I, Lundervold AJ. *Unawareness of olfactory dysfunction and its association with cognitive functioning in middle aged and old adults*. Archives of Neuropsychology. 2011; 26(3): 260–269.
10. Doty R. *The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: Is it viable?* Ann. Neurol. 2008; 63: 7–15.
11. Scalco MZ, Streiner DL, Rewilak D, Castel S, Van Reekum R. *Smell test predicts performance on delayed memory test in elderly with depression*. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2009; 24(4): 376–381.
12. Zatorre RJ, Jones-Gotman M. *Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy*. Brain. 1991; 114: 71–84.
13. Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, McCormick WC, McCurry SM, Schellenberg GD i wsp. *Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon 4 status*. Neurology. 1999; 53: 1480–1487.
14. Gates NJ, Sachdev PS, Fiararone Singh MA, Valenzuela M. *Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: A Systematic Review*. BMC Geriatrics. 2011; 11: 55.
15. Lustig C, Shah P, Siedler R, Reuter-Lorenz P. *Aging, training, and the brain: A review and future directions*. Neuropsychological Review. 2009; 19(4): 504–522.
16. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE i wsp. *Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat*. Neuroscience. 2003; 117(4): 1037–1046.
17. Colcombe S, Kramer AF. *Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study*. Psychological Science. 2003; 14(2): 125–130.
18. Walton CC, Mowszowski L, Lewis SJG, Naismith ShL. *Stuck in the mud: time for change in the implementation of cognitive training research in ageing?* Frontiers in Ageing Neuroscience. 2014; 6: 43.
19. Naismith SL, Glozier N, Burke D, Carter PE, Scott E, Hickie IB. *Early intervention for cognitive decline: is there a role for multiple medical or behavioural interventions?* Early Interv. Psychiatry. 2009; 3: 19–27.
20. Calleo J, Burrows C, Levin H, Marsh L, Lai E. *Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in Parkinson's disease: Application and current directions*. Parkinson's Disease. 2012, Vol. 2012; doi: 10.1155/2012/512892.
21. Lezak M, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. *Neuropsychological Assessment. 4th Edition*, New York: Oxford University Press; 2004.
22. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A i wsp. *Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 3: CD010783. Doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub2.

23. Bruno D, Schurmann Vignaga S. *Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review*. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019; 15: 441–447.
24. Alioto AG, Kramer JH, Borish S, Neuhaus J, Saloner R, Wynn M. *Long-term test-retest reliability of the California Verbal Learning Test – second edition*. *Clin. Neuropsychol*. 2017; 31(8): 1449–1458. doi:10.1080/13854046.2017.1310300.
25. Hummel T, Rissom K, Reden J, Haehner A, Weidenbecher M, Huettnerbrink K-B. *Effects of Olfactory Training in Patients with Olfactory Loss*. *The Laryngoscope*. 2009; 119: 496–499.
26. Haehner A, Tosch C, Woltz M, Klingerhoefel L, Fauser M, Storch A i wsp. *Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease*. *PLoS ONE*. 2013; 8(4): e61680. doi:10.1371/journal.pone.0061680.
27. Kollndorfer K, Fischmeister F, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Tratting S i wsp. *Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss*. *Neuroimage: Clinical*. 2015; 9: 401–410. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>.
28. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. *Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis*. *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6(3): 299–307. doi:10.1002/alr.21669.
29. Schneider R. *Prevention therapeutics of Dementia, Alzheimer's & Dementia*. 2008; 4(1): 122–130.

Adres: Agnieszka Mydlikowska-Śmigórska
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Katedra i Klinika Geriatrii
50-369 Wrocław, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 66
e-mail: a.mydlikowska@gmail.com

Otrzymano: 31.01.2020

Zrecenzowano: 25.05.2020

Otrzymano po poprawie: 31.05.2020

Przyjęto do druku: 20.07.2020