



THE OLFACTORY DYSFUNCTIONS OCCURRING IN THE COURSE OF ALZHEIMER'S DISEASE

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA WĘCHOWEGO W PRZEBIEGU CHOROBY ALZHEIMERA

Correspondence to/
Adres do korespondencji:

Agnieszka M. Śmigórska
11/8 Wojska Polskiego Str.
56-100 Wołów
phone: +48 660 300 050
e-mail: a.mydlikowska@gmail.com

Agnieszka M. Śmigórska, Krzysztof Śmigórski

"Neurona" Neuropsychology Centre

Submitted/Otrzymano: 01.06.2017
Accepted/Przyjęto do druku: 27.06.2017

Centrum Neuropsychologii „Neurona”

Abstract

Purpose: The aim of this article is to provide a summary of findings concerning olfactory loss associated with pathological neurodegenerative changes which occur over the course of Alzheimer's disease.

Views: It is shown that compared with the healthy population, olfactory dysfunction is more pronounced in neurodegenerative diseases and precedes symptoms typical of those diseases. One of the primary differences between physiological, age-associated and pathological olfactory loss is the patients' awareness of the deficit. Healthy hyposmic or even anosmic patients are often aware of the problems caused by this dysfunction; however, it is not the case for patients in the preclinical, prodromal or clinical stages of Alzheimer's disease.

Conclusions: The clinical value of olfactory function assessments should be emphasized, as it may provide information about the potential prodromal symptoms of Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, olfaction disorders, olfactory perception, dementia, smell.

Streszczenie

Cel: Celem pracy jest przedstawienie stanu wiedzy na temat utraty sprawności węchowej związanej z patologicznymi zmianami neurozwyrodnieniowymi zachodzącymi w przebiegu choroby Alzheimera.

Poglądy: Przedstawiono dane wskazujące, że u osób cierpiących na choroby neurozwyrodnieniowe zaburzenia sprawności węchowej są bardziej nasilone w porównaniu ze zdrową populacją i poprzedzają objawy typowe dla tych chorób. Jedną z głównych różnic między fizjologiczną, związaną z wiekiem a patologiczną utratą węchu jest świadomość deficytu. Zdrowi, hipozmiczni lub nawet anozmiczni pacjenci są często świadomi problemów powodowanych przez dysfunkcję węchową, czego często nie stwierdza się w przypadku pacjentów w przedklinicznym, prodromalnym lub klinicznym stadium choroby Alzheimera.

Wnioski: Podkreślono wartość kliniczną badania sprawności węchu jako potencjalnego objawu prodromalnego choroby Alzheimera.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, zaburzenia węchu, percepcja olfaktoryczna, otępienie, węch.

INTRODUCTION

The aim of this paper is to demonstrate that the level of olfactory function ability in the elderly may be a significant marker of Alzheimer-type neuropathology development. More than half of the population below the age of 65 is affected by olfactory dysfunction in the form of

WSTĘP

Celem pracy jest wykazanie, że poziom sprawności węchowej ludzi w wieku starszym może być istotnym markerem rozwijającej się neuropatologii typu alzheimerskiego. Mimo że zaburzenia węchu w postaci podwyższenia prógów detekcji, trudności z rozpoznaniem

an increase in detection thresholds, difficulties with recognizing and discriminating between smells [1]. There are specific characteristics which help distinguish between normal, age-related olfactory deterioration and a course suggesting a possible presence of neurodegenerative processes, even when no clinical symptoms typical of dementia are observed. The authors do not claim that the olfactory dysfunction is pathognomonic for Alzheimer's disease (AD); they only show that this dysfunction may be treated as a factor increasing dementia diagnosis validity, especially in the early stage of the disease, when no clear cognitive symptoms are observed. One of the first clinical hallmarks potentially differentiating healthy individuals from those at risk of dementia (apart from the changes of β -amyloid and Tau protein proportions in the cerebral-spinal fluid) is an objective confirmation of the olfactory dysfunction presence (using e.g. Sniffin' Sticks or UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test). It is very important to employ objective psychometrically validated methods and not to rely only on the patients' self-evaluation due to it not being reliable [2, 3] and more associated with upper respiratory tract patency rather than with the actual olfactory ability [4]. When the presence of the aforementioned dysfunction is confirmed, another symptom – which increases the probability of a neurodegenerative process – is a lack of awareness of an olfactory deficit. If a patient has been diagnosed with mild cognitive impairment and/or genetic predispositions to AD have been confirmed, the olfactory dysfunction may be considered a prodromal symptom of dementia.

As part of working on this article, the MEDLINE database and DeepDyve article rental were searched using the following criteria: "olfaction + Alzheimer's disease" and "olfactory dysfunction + Alzheimer's disease". Out of 231 articles, 93 were selected. Altogether, a total of 57 papers' findings were included directly in this article.

AGE-RELATED OLFACTORY ABILITY LOSS

Age-related olfactory ability decline is well documented in scientific literature [5-13]. A specific term referring to the age-related, physiological changes in olfactory ability has been coined, i.e. 'presbyosmia' [14]. Estimates concerning the occurrence of olfactory dysfunction suggest its common prevalence. According to various researchers, a percentage of the objectively confirmed smell dysfunctions increases from 11-24% in the middle age to 37-80% in old age [1, 8, 11, 15-18]. Approximately half of the US population between the age of 65-80 suffers from various degrees of olfactory loss. According to the quoted authors, the olfactory ability may be a good indicator of brain integrity. Olfactory ability's peak efficiency falls in the age range of 20-40 years of age [1]. Several neuro-

i rozróżnianiem zapachów dotykają ponad połowę osób w wieku powyżej 65 lat [1], istnieją pewne jego cechy, które pozwalają odróżnić przebieg sugerujący możliwość istnienia procesu neurozwyrodnieniowego, nawet jeśli nie obserwuje się objawów klinicznych typowych dla otępienia. Autorzy nie twierdzą, że dysfunkcje węchowe są patognomiczne dla choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD), wskazują jedynie, że mogą być traktowane jako czynnik zwiększający trafność diagnozy otępienia, zwłaszcza w jego wczesnej fazie, gdy nie obserwuje się wyraźnych objawów poznawczych. Jedną z pierwszych cech klinicznych potencjalnie różnicującą osoby zdrowe od narażonych na otępienie (abstrahując od zmian w proporcji β amyloidu i białek tau w płynie mózgowo-rdzeniowym) jest stwierdzenie za pomocą obiektywnych metod [np. testu *Sniffin' Sticks* lub *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT)] zaburzeń sprawności węchowej. Bardzo ważne jest stosowanie obiektywnych metod testowych, a nie poleganie na samoocenie pacjentów, gdyż jest ona nierzetelna [2, 3] i bardziej związana z odczuciem drożności górnych dróg oddechowych niż rzeczywistą sprawnością węchową [4]. W przypadku potwierdzenia obecności takich zaburzeń kolejnym objawem zwiększającym prawdopodobieństwo procesu neurozwyrodnieniowego jest brak świadomości zaburzeń. Jeśli u osoby badanej wykryto łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive impairment* – MCI) i/lub genetyczne predyspozycje do AD, zaburzenia węchowe można traktować jako objaw prodromalny procesu otępiennego.

W ramach pracy nad niniejszym artykułem przeszukano bazę danych MEDLINE oraz wypożyczalnię artykułów naukowych DeepDyve, wpisując hasła: „olfaction + Alzheimer's disease” oraz „olfactory dysfunction + Alzheimer's disease”. Z 231 artykułów po wstępnej weryfikacji streszczeń odrzucono 93. W ramach przygotowań przeczytano 138 prac, z których do artykułu włączono 57.

ZWIĄZANA Z WIEKIEM UTRATA SPRAWNOŚCI WĘCHOWEJ

Spadek sprawności węchu z wiekiem jest bardzo dobrze udokumentowany w literaturze przedmiotu [5-13]. Ukuto nawet termin opisujący związane z wiekiem, naturalne zmiany sprawności węchowej – *presbyosmia* [14]. Szacunki dotyczące częstości występowania zaburzeń funkcji olfaktorycznej wskazują na jej powszechność. Według różnych badaczy odsetek obiektywnie potwierdzonych zaburzeń węchu wzrasta z 11-24% w wieku średnim do 37-80% w wieku starszym [1, 8, 11, 15-18]. Około połowa populacji USA w wieku 65-80 lat cierpi na różnego stopnia utratę sprawności węchu. Zdaniem cytowanych autorów poziom sprawności węchu może być dobrym wskaźnikiem integralności funkcjonowania mózgu. Szczytowe funkcjonowanie węchowe przypada na wiek 20-40 lat [1].

anatomical changes most probably underlying the age-related olfactory ability decline are mentioned in literature [8], i.e. (1) decrease in the olfactory epithelium area; (2) reduction in denseness and complexity of the adrenergic connections in lamina propria; (3) decrease in the mitral cells number in the olfactory bulb (from 60,000 at the age of 25 to 14,500 by the age of 95); (4) entering of the olfactory neuron fibres into the deeper regions of the olfactory bulb and forming glomeruli with them beyond their natural area within the glomerular layer (such changes are also noticed in AD).

AWARENESS OF OLFACTORY ABILITY DEFICITS AS A CRITERION FOR DISTINGUISHING BETWEEN PHYSIOLOGICAL AGING AND NEURODEGENERATIVE CHANGES

The feature, which distinguishes between physiological, age-related olfactory ability loss and its pathological variant suggesting neurodegenerative changes presence, is the deficit awareness in individuals affected by it. Current research shows that the level of awareness of the deficits is of a diagnostic and predictive significance in case of olfactory perception [10] as the hampered insight in the olfactory ability is often described in professional literature [10, 17, 19]. As per Orfei's definition [20], unawareness of dysfunctions is an inability to recognize deficits and to assign them a meaning and their functional implications.

Discrepancies between the patients' self-evaluations and objective smell assessment results confirm that it is difficult to realize the decline of olfactory ability. Subjectively experienced olfactory dysfunctions are rarely reported, i.e. only by 2% of the population between the ages of 55-64, 2.7% of the population between the ages of 65-74, and 4.6% of the population at the age of 75 and above [17, 21]. Seventy percent of the elderly reporting no olfactory impairment is actually hyposmic (i.e. their objective assessments indicate a decline of the olfactory ability [22]). A considerable part of the population overrates their olfactory ability or at least is not able to recognize its reduction. No differences in these terms between younger and older individuals were found [23]. Attempts to explain these discrepancies led to a conclusion that specific meta-cognitive errors are associated with the pace of the olfactory impairment progression. Unawareness of the olfactory impairment may result from (1) a slow pace of the olfactory loss, which is typical of aging and which makes individuals miss the changes, or – the opposite – (2) a fast pace of the olfactory loss, from which patients underestimate the changes status [24].

The results of much research suggest that the unawareness of olfactory deficits as a prognostic factor for progression of the cognitive impairment symptoms typical for neurode-

Wymienia się [8] szereg zmian neuroanatomicznych, które najprawdopodobniej leżą u podstaw spadku sprawności węchowej postępującej wraz z wiekiem: 1) zmniejsza się powierzchnia *epithelium* węchowego, 2) zmniejsza się gęstość i złożoność połączeń adrenergicznych w *lamina propria*, 3) zmniejsza się liczba komórek mitralnych w opuszce węchowej (z 60 000 w 25. roku życia do 14 500 w 95. roku życia), 4) włókna nerwów węchowych wkraczają w głębsze partie opuszki węchowej i formują glomerule poza normalnym dla nich obszarem warstwy glomerularnej (takie zmiany są obserwowane również w AD).

ŚWIADOMOŚĆ DEFICYTÓW SPRAWNOŚCI WĘCHOWEJ JAKO KRYTERIUM RÓŻNICUJĄCE STARZENIE SIĘ FIZJOLOGICZNE OD ZMIAN NEUROZWYRODNIENIOWYCH

Tym, co odróżnia fizjologiczną, związaną z wiekiem utratę sprawności węchowej od jej patologicznego wariantu sugerującego obecność zmian neurozwyrodnieniowych, jest świadomość deficytu u osób nim dotkniętych. Badania wskazują, że poziom świadomości deficytów ma istotne znaczenie diagnostyczne i predykcyjne w przypadku percepcji węchowej [10], gdyż utrudniony wgląd w sprawność funkcjonowania węchowego jest często opisywany w literaturze przedmiotu [10, 17, 19]. Zgodnie z definicją Orfei [20] nieświadomość zaburzeń to niezdolność do rozpoznania deficytów oraz przypisania im znaczenia i ich funkcjonalnych implikacji.

Uświadomienie sobie spadku sprawności węchowej jest trudne, co potwierdzają rozbieżności między samooceną badanych a wynikami obiektywnych badań funkcjonowania węchowego. Subiektywnie odczuwane zaburzenia sprawności węchowej są zgłaszane rzadko, tj. przez: 1) 2% populacji w wieku 55–64 lata, 2) 2,7% populacji w wieku 65–74 lata i 3) 4,6% populacji w wieku ≥ 75 lat [17, 21]. Spośród osób starszych deklarujących brak zaburzeń węchowych 70% jest w rzeczywistości hiposmicznych (tzn. wykazuje obniżenie sprawności węchowej) [22]. Znaczna część populacji przecenia swoją sprawność węchową lub co najmniej nie potrafi rozpoznać jej obniżenia. Nie stwierdzono w tym względzie różnic między starszymi a młodszymi badanymi [23]. Próby wyjaśnienia tych rozbieżności doprowadziły do wniosku, że specyficzne błędy metapoznawcze są związane z prędkością rozwoju zaburzeń węchowych. Nieświadomość zaburzeń węchowych może wynikać z: 1) wolnego tempa utraty węchu, typowego dla starzenia się, przez co pacjenci nie zauważają zmian, lub też przeciwnie – 2) szybkiego tempa utraty węchu, przez co pacjenci nie doszacowują stopnia zmian [24].

Wyniki wielu badań wskazują na nieświadomość zaburzeń węchowych jako czynnik prognostyczny rozwoju zaburzeń poznawczych typowych dla chorób neuro-

generative diseases [10, 24], such as the reduction in learning/verbal memory ability, attention/processing speed, and worsening of episodic memory [25] – both in middle and old age [17]. These observations are consistent with establishments concerning the functional ability (i.e. subject's performance level in terms of the activities of daily living), in case of which unawareness of the deficits is a predictor of conversion into dementia in individuals with diagnosed cognitive impairment, as has been shown in longitudinal studies [26].

Lack of awareness of olfactory impairment distinguishes individuals losing smell as a result of the peripheral pathology (e.g. due to nose damage, cold or sinusitis) from those suffering from the changes due to the central pathology (e.g. in the course of dementia [27]). It is characteristic for individuals with AD to be unaware of the decline of their olfactory abilities as opposed to the individuals suffering from, e.g. sinusitis.

To conclude, healthy individuals may sometimes, at least temporarily, be unaware of the fact that their olfactory ability is worsening. On the other hand, individuals suffering from neurodegenerative disorders virtually never realize the presence of olfactory dysfunction. An ascertainment of the olfactory function worsening and of a coexisting lack of insight into these deficits should make a clinician consider the possibility of the progression of a neurodegenerative process within the next one to two years, especially when the patient has been diagnosed with mild cognitive impairment [28].

OLFACTORY IMPAIRMENT DIAGNOSIS AS A USEFUL MARKER OF THE PROGRESSION OF DEMENTIA OVER THE COURSE OF ALZHEIMER'S DISEASE

Olfactory impairment occurs early in the pre-clinical phase of AD, presenting itself ahead of cognitive and affective symptoms [1, 29-32]. Compared with the cognitive status assessment, the olfactory ability diagnosis has a few advantages: (1) olfactory tests have higher predictive/diagnostic value [33]; (2) olfactory tests are independent of patient's educational background and general cognitive status; (3) olfactory tests are easy to use.

The usefulness of olfactory diagnostics relies on the fact, that olfactory assessment outcomes are independent of individual's intelligence and socioeconomic background, and enable one to perform a more reliable assessment of the dementia development risk in the preclinical and prodromal stages, where classic cognitive measures are of moderate utility due to the cognitive reserve and neural compensation phenomena. It has been shown in various studies that thanks to these mechanisms highly educated individuals of the higher socioeconomic status are able to compensate for early cognitive deficits, which significantly hampers early diagnosis of cognitive impair-

zwyrodnieniowych [10, 24], np. osłabienia sprawności uczenia się/pamięci słownej, uwagi/prędkości przetwarzania oraz pogorszenia pamięci epizodycznej [25] – zarówno w wieku średnim, jak i w wieku starszym [17]. Obserwacje te są spójne z ustaleniami dotyczącymi sprawności funkcjonalnej, w przypadku której nieświadomość jej deficytów jest predyktorem rozwoju otępienia u pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami poznawczymi, co wykazano w badaniach podłużnych [26].

Brak świadomości zaburzeń węchowych odróżnia osoby tracące węch na skutek patologii obwodowej (np. uszkodzenia nosa, kataru, zapalenia zatok) od tych cierpiących na zmiany wskutek patologii ośrodkowej (np. w przebiegu procesu otępiennego) [27]. Dla osób z AD charakterystyczne jest, że nie są świadome – w przeciwieństwie do osób chorujących na zapalenie zatok – obniżenia sprawności węchowej.

Podsumowując, osoby zdrowe czasami bywają nieświadome pogorszenia sprawności węchowej, natomiast osoby cierpiące na zaburzenia neurozwyrodnieniowe praktycznie nigdy nie zdają sobie sprawy z obecności zaburzeń węchowych. Stwierdzenie pogorszenia sprawności węchowej przy jednoczesnym braku wglądu pacjenta w owe deficyty powinno uwrażliwić klinicystę na możliwość rozwoju procesu otępiennego w ciągu najbliższego roku czy dwóch, zwłaszcza jeśli zdiagnozowano u pacjenta MCI [28].

DIAGNOZA ZABURZEŃ SPRAWNOŚCI WĘCHOWEJ JAKO UŻYTECZNY BIOMARKER ROZWOJU PROCESU OTĘPIENNEGO W PRZEBIEGU CHOROBY ALZHEIMERA

Zaburzenia węchu pojawiają się już w przedklinicznej fazie AD, wyprzedzając symptomy poznawcze i afektywne [1, 29-32]. Diagnoza sprawności węchowej w porównaniu z diagnozą sprawności poznawczej ma kilka zalet w prognostowaniu i diagnozowaniu procesu otępiennego: 1) testy sprawności węchowej mają większą wartość predykcyjną/diagnostyczną [33], 2) są niezależne od wykształcenia i ogólnej sprawności poznawczej oraz 3) łatwe do zastosowania.

Użyteczność diagnostyki sprawności węchowej bazuje na fakcie, że wyniki oceny sprawności węchowej są niezależne od poziomu inteligencji oraz zaplecza socjoekonomicznego jednostki i pozwalają z większą rzetelnością dokonać oceny ryzyka rozwoju procesu otępiennego na etapie przedklinicznym i prodromalnym, gdzie klasyczne miary poznawcze mają ograniczoną przydatność z powodu zjawisk rezerwy poznawczej i kompensacji neuralnej. Jak wiadomo to dzięki tym mechanizmom osoby dobrze wykształcone, o wyższym statusie socjoekonomicznym są w stanie kompensować do pewnego etapu rozwoju procesu otępiennego pojawiające się deficyty, co znacznie utrudnia wczesną diagnozę [34-37]. U osób

ment in the course of dementia [34-37]. In healthy individuals, olfactory functioning is independent of the fluid intelligence, short-term memory and episodic memory [14, 15]. Doty [16] shows that the olfactory function is independent of other measures of cognitive functioning (WAIS-R, Randt Memory Test, Number Cancellation test, tapping task). The UPSIT results of factor analysis performed by Doty demonstrated that these results loaded only the olfaction-associated factor. Thus, based on the available data, it can be stated that individual differences in terms of cognitive functions are not associated with the different quality of the olfactory function.

At the same time, the olfactory ability measures, for example UPSIT, clearly correlate with the tools sensitive to cognitive changes in the course of dementia, such as CAMCOG [32], MMSE [13] or CVLT [31]. Moreover, taking into account a discrepancy between the severity of the neuropathological changes and cognitive deficits in a period right before death (i.e. (1) a large number of individuals, who meet the clinical criteria of AD, do not have any neuropathological changes within their brains; (2) an autopsy examination of around 30% of people with no clinical diagnosis of probable AD reveals the presence of changes typical of AD) and given that as per the variance analysis results only 41% of the cognitive deterioration variance is explained by factors associated with the neurodegenerative diseases [38], the olfactory ability assessment may become an attractive alternative tool compared to the popular measures, such as MMSE, MoCA or ADAS-Cog.

Some researchers have made a bid to calculate dementia development risk factors in reference to olfactory disorders. Along these lines, Hawkes [29] states that anosmic patients who are carriers of ApoE4 allele are at 5-times higher risk of AD development, whereas being a carrier of the single ApoE4 with no olfactory impairment means AD development odds ratio of 2.00 [40]. On the other hand, Graves [39] – based on a 2-year long longitudinal observation of the elderly group – stated that the odds ratios of dementia development are the following: (1) 1.25 for individuals who were hyposmic at the baseline assessment; (2) 1.92 for individuals who suffered from anosmia at the baseline assessment; (3) 4.90 for anosmic carriers of the single ApoE4 allele.

DETERIORATION OF OLFACTORY ABILITY OVER THE COURSE OF ALZHEIMER'S DISEASE AS A RESULT OF PATHOLOGICAL ALTERATIONS IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

First accounts of olfactory impairment in the course of AD are ascribed to Waldton, who published data on this matter in 1974. In 1986, Knupfer and Spiegel de-

zdrowych funkcjonowanie węchowe jest niezależne od sprawności inteligencji płynnej, pamięci krótkotrwałej i pamięci epizodycznej [14, 15]. Doty [16] wykazał, że sprawność węchowa była niezależna od innych miar funkcjonowania poznawczego (WAIS-R, Test Pamięci Randta, test skreślenia cyfr, zadanie tappingu). Przeprowadzona przez tego badacza analiza czynnikowa wyników testu UPSIT wykazała, że wyniki te łączyły tylko czynnik związany z węchem. Na podstawie dostępnych danych z badań można więc stwierdzić, że różnice indywidualne w zakresie funkcji poznawczych nie wiążą się z różną jakością funkcjonowania węchowego.

Jednocześnie miary sprawności węchowej, np. test UPSIT, korelują wyraźnie z miarami wrażliwymi na zmiany poznawcze w przebiegu otępienia, takimi jak CAMCOG [32], MMSE [13] czy CVLT [31]. Ponadto, uwzględniając rozbieżność między ciężkością zmian neuropatologicznych a stopniem zaawansowania deficytów poznawczych w okresie tuż przed śmiercią [tzn. 1) duża część osób, która spełnia kryteria kliniczne AD, nie ma zmian neuropatologicznych; 2) ok. 30% bez diagnozy klinicznej demencji wykazuje w badaniu autopsyjnym zmiany typowe dla AD] i mając świadomość, że wg analiz wariancji czynniki związane z chorobami neurodegeneracyjnymi wyjaśniają tylko 41% wariancji rozpadu poznawczego [38], ocena sprawności węchowej może stać się atrakcyjnym, alternatywnym narzędziem dla takich popularnych miar, jak MMSE, MoCA czy ADAS-Cog.

Niektórzy badacze pokusili się o obliczenie wprost wskaźników ryzyka rozwoju otępienia w odniesieniu do zaburzeń węchowych. I tak, według Hawkesa [29] pacjenci z anosmią i allelem ApoE4 mają 5-krotnie wyższe ryzyko rozwoju AD, natomiast bycie nosicielem jednego allelu ApoE4, bez diagnozy zaburzeń węchu oznacza 2-krotnie większe ryzyko rozwoju AD o wartości 2,00 [40]. Z kolei Graves [39] na podstawie 2-letnich obserwacji osób starszych stwierdził, że iloraz szans rozwinięcia się otępienia jest następujący: 1,25 dla osób, które w badaniu początkowym cierpiały na hiposmię, 1,92 dla osób, które w badaniu początkowym cierpiały na anosmię, 4,90 dla osób z anosmią i jednym allelem ApoE4.

POGORSZENIE FUNKCJONOWANIA WĘCHOWEGO W CHOROBY ALZHEIMERA JAKO POCHODNA ZMIAN W OBRĘBIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Pierwsze doniesienie o zaburzeniach węchowych w przebiegu AD przypisuje się Waldtonowi, który opublikował dane na ten temat w 1974 r. Knupfer i Spiegel w 1986 r. opisali trudności osób chorujących na AD w zadaniach identyfikowania i rozróżniania zapachów [41, 43]. Gray

scribed difficulties experienced by individuals suffering from AD in smell identification and differentiation tasks [41, 43]. Based on a review of completed studies, Gray [32] states that currently it is a well verified fact that an abnormally low olfactory ability manifesting itself in difficulties with smell identification (both verbal and non-verbal [42]), smell recognition and olfactory thresholds increase alongside dementia progression, is characteristic of individuals suffering from AD. Smell differentiation and identification impairment is found in around 85-90% of patients diagnosed with probable AD. However, typically neither anosmia nor nasal structures pathology is diagnosed in this population [43]. Poor performance of the AD patients in smell detection tasks is a consequence of their neurological rather than rhinological status, and it is associated with a loss of olfactory function, not with difficulties related to understanding the task instructions. The olfactory identification impairment seems to be the first of these disorders category in the course of AD and its loss may reach even up to 90% of the ability [44].

It is worth mentioning that research involving mice has shown that amyloid accumulating in the olfactory bulb inhibits its electrical activity, which oscillation amplitude is proportional to the smell task difficulty level [45]. In humans, olfactory bulb is a region, wherein occurs one of the earliest neuropathological alterations due to AD and its damage is common in this disease. Speaking about the neuropathological alterations in the peripheral olfactory structures, it is worth noting that no amyloid plaques were found in the olfactory epithelium, although increased immune-reactivity to Tau protein and ubiquitin in the epithelium secretion has been observed [10, 46, 47]. An olfactory bulb damage and associated with it amyloid plaques appearance occurs in both humans and dogs living in environments with polluted air (i.e. highly industrialized regions) [48]. This finding has inspired some researchers [41] to advance a hypothesis that AD (as well as Parkinson's disease, because Lewy Bodies appear first in the olfactory bulb and stomach [49]) is caused or catalyzed by infections beginning in peripheral olfactory structures and that the AD and PD environmental risk factors are viruses, toxins, and aerosoled metals. The probable factor initiating neurodegeneration in these diseases is olfactory system impairment, not the pathogen entry itself. These are interesting clues, however, they are insufficient to firmly confirm or reject the hypothesis.

RELATIONSHIP BETWEEN OLFACTORY ABILITY AND COGNITIVE FUNCTION

Longitudinal studies show that olfactory impairment occurs in the course of AD a few years earlier than other clinical symptoms [41]. The olfactory dysfunction is asso-

[32] na podstawie analizy badań stwierdził, że obecnie jest to dobrze zweryfikowane, iż osoby cierpiące na AD cechuje anormalnie niska sprawność węchowa przejawiająca się w trudnościach identyfikacji zapachów (zarówno werbalnej, jak i niewerbalnej [42]), rozpoznawania zapachów i podwyższeniu węchowych progów sensorycznych wraz z progresją otępienia. U ok. 85–90% pacjentów z rozpoznaną AD stwierdza się obecność zaburzeń rozróżniania i identyfikowania zapachów, przy czym, co istotne, zazwyczaj nie stwierdza się anosmii (tzn. całkowitej utraty węchu) oraz patologii anatomii struktur nosa [43]. Słabe wykonanie przez pacjentów cierpiących na AD zadań badających sprawność wykrywania zapachów jest bardziej konsekwencją ich statusu neurologicznego niż rynologicznego i jest związane z utratą szeroko pojętej sprawności węchowej, a nie z trudnościami rozumienia treści zadania. Zaburzenia identyfikacji węchowej wydają się pierwszymi z kategorii zaburzeń węchowych w przebiegu AD i jej utrata może sięgać nawet 90% sprawności [44].

Warto wspomnieć, że badania na myszach wykazują, iż kumulujący się w opuszce węchowej amyloid hamuje jej aktywność elektryczną, której amplituda oscylacji jest wprost proporcjonalna do trudności zadania węchowego [45]. U ludzi opuszka węchowa jest rejonem, gdzie pojawiają się jedne z najwcześniejszych zmian neuropatologicznych związanych z AD; jej uszkodzenie jest powszechne w tej chorobie. Mówiąc o zmianach neuropatologicznych w węchowych strukturach obwodowych, warto odnotować, że nie zaobserwowano złogów amyloidowych w nabłonku węchowym, choć w wydzielinie nabłonka obserwuje się podwyższoną immunoreaktywność na białka tau i ubikwitynę [10, 46, 47]. Uszkodzenie opuszki węchowej i związane z tym pojawienie się złogów amyloidowych występuje u ludzi i psów żyjących w środowiskach o skażonym powietrzu (rejonny silnie uprzemysłowione) [48]. Skłoniło to niektórych badaczy [41] do wysunięcia hipotezy, że AD, a także choroba Parkinsona (*Parkinson's disease* – PD), gdyż ciałka Lewy'ego pojawiają się najpierw w opuszce węchowej i w żołądku [49], są powodowane lub katalizowane przez infekcje zaczynające się od obwodowych struktur węchowych – środowiskowymi czynnikami ryzyka AD i PD miałyby być wirusy, aerozolowane metale i toksyny. Prawdopodobnym czynnikiem inicjującym neurodegenerację w tych chorobach jest uszkodzenie systemu węchowego, a nie samo wejście patogenu. Są to interesujące przesłanki, aczkolwiek niewystarczające, by jednoznacznie potwierdzić lub odrzucić tę hipotezę.

ZWIĄZEK SPRAWNOŚCI WĘCHOWEJ I SPRAWNOŚCI POZNAWCZEJ

Badania podłużne wskazują, że zaburzenia węchowe poprzedzają inne objawy kliniczne AD o kilka lat [41].

ciated with an increased risk of cognitive status worsening and may foreshadow AD development in patients suffering from mild cognitive impairment [31]. It has been proven that the olfactory impairment correlates with worse performance on CVLT Delayed Recall task. Similar results have been obtained in regards to the MMSE – a correlation between smell identification difficulties, MMSE total scores and AD development risk has been found [8, 35]. Apart from that it has been confirmed that patients diagnosed with MCI had increased olfactory thresholds (i.e. lower sensitivity to smells) one year prior to the conversion and diagnosis of AD [50]. Some decrease in sensitivity to smells is also found in patients suffering from Major Depression, who may endorse cognitive symptoms resembling MCI or even a mild stage of AD, although in their case this condition can be easily reversed by means of anti-depressant therapy. No problems with smell identification and recognition is diagnosed in this patient group [51, 52]. For that reason, olfactory tests are considered useful tools, which enable one to successfully distinguish between patients at risk for the disease or suffering from AD from healthy individuals and individuals suffering from Major Depression from those with depression in the course of AD [31, 53].

Therefore, the conclusion that olfactory sensitivity and smell identification impairment precedes the occurrence of typical symptoms of AD can be considered as empirically validated. Consistent evidence is provided by results of both longitudinal and cross sectional studies [1, 28, 44]. Smell identification efficiency along with olfactory threshold parameters allow to predict further progression of the disease in 91% of patients with AD and 73% of patients with MCI (in this case it should be meant as a risk of the conversion from MCI in AD [44]). It has been even suggested [39] that the olfactory impairment could be a better predictor of the cognitive decline than results of the cognitive measures. The olfactory ability level also enables one to estimate, to some degree, the speed of a disease's progression in individuals with diagnosed AD. Namely, in fast-progressing patients the UPSIT scores are lower (indicating worse olfactory performance) than in the slowly-progressing group – in one of the studies, the baseline UPSIT scores were the best predictor in a regression equation concerning future cognitive and olfactory function level [33].

SPECIFICITY OF THE OLFATORY IMPAIRMENT IN ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease studies consistently show the presence of the smell identification impairment in this disease [32, 42]. On the other hand, research on the loss of the sense of smell brings more ambiguous results – some reports suggest loss of the smell identification ability with the preserved sensitivity [54], whereas others show impairment of both aspects of the olfactory function.

Dysfunkcja węchowa jest związana z podwyższonym ryzykiem pogorszenia sprawności poznawczej i może zapowiadać rozwój AD u pacjentów cierpiących na MCI [31]. Wykazano też, że zaburzenia węchowe korelowały z gorszymi wynikami w zadaniu odroczonego odtwarzania testu CVLT. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do testu MMSE – zaobserwowano korelację między zaburzeniami zdolności identyfikacji zapachów a wynikami testu MMSE oraz ryzykiem rozwoju AD [8, 35]. Ponadto stwierdzono, że pacjentów ze zdiagnozowanymi MCI cechowały podwyższone progi węchowe (czyli mniejsza wrażliwość) na rok przed konwersją i diagnozą AD [50]. W przypadku pacjentów chorujących na depresję, którzy mogą zgłaszać objawy poznawcze przypominające MCI lub nawet łagodne stadium AD, stwierdza się również pewne obniżenie wrażliwości na zapachy, które łatwo ulega poprawie po terapii antydepresyjnej (zdolności identyfikacji i rozróżniania zapachów są praktycznie nienaruszone) [51, 52]. Z tego względu uważa się, że za pomocą testów sprawności węchowej można z powodzeniem odróżniać pacjentów zagrożonych lub chorujących na AD od osób zdrowych oraz osoby chorujące na depresję od osób z depresją w przebiegu AD [31, 53].

Można zatem uznać za zweryfikowane empirycznie stwierdzenie, że zaburzenia wrażliwości oraz identyfikacji węchowej poprzedzają wystąpienie typowych objawów AD. Spójnych dowodów na to dostarczają zarówno badania podłużne, jak i poprzeczne [1, 28, 44]. Sprawność identyfikacji i wysokość progów węchowych pozwala przewidywać dalszy rozwój choroby w 91% przypadków pacjentów z AD i 73% przypadków MCI (innymi słowy – ryzyko konwersji z MCI w AD) [44]. Zasugerowano nawet [39], że zaburzenia węchowe mogą być lepszym predyktorem rozpadu poznawczego niż wyniki testów sprawności poznawczej. Sprawność węchowa pozwala też szacować do pewnego stopnia tempo progresji u osób z już zdiagnozowaną AD. Mianowicie u pacjentów z szybką progresją choroby wyniki UPSIT są niższe niż u tych z wolną progresją – w jednym z badań wyniki UPSIT w badaniu początkowym były najlepszym predyktorem w równaniu regresji dotyczącym dalszego poziomu sprawności poznawczej i węchowej [33].

SPECYFIKA ZABURZEŃ FUNKCJONOWANIA WĘCHOWEGO W CHOROBIE ALZHEIMERA

Badania nad AD wskazują spójnie na zaburzenia identyfikacji zapachów w tej chorobie [32, 42]. Badania nad utratą wrażliwości na zapachy przynoszą jednak bardziej niejednoznaczne wyniki – niektóre doniesienia sugerują utratę zdolności identyfikacji zapachów przy zachowanej wrażliwości [54], inne na zaburzenia obu aspektów funkcjonowania węchowego. Niektórzy badacze [55] są zdania, że zaburzenia wrażliwości na zapachy mogą

Some researchers find that the impairment sensitivity to smell may be one of the causes of the worsened olfactory identification in AD [55]. They claim that a damage of the meta-cognitive component is required, so the full olfactory identification impairment can occur.

It has been found that AD patients' difficulties with identifying and recognizing odours result from an impairment of the semantic memory of smells – patients simply lose the ability to remember relationships between smells [24]. It is interesting to note that such changes were not observed with regards to colours. The importance of the semantic memory impairment for the clinical picture of the olfactory impairment in the course of AD is supported by a fact that the episodic memory of smells, which is interrelated with it, shows signs of significant impairment as well. Patients with AD are essentially incapable of verbal recall of a smell sequence when presented to them and even increasing the number of the learning sessions does not lead to an improvement in patients' performance. Such difficulties occur in tasks based on both immediate and delayed recall, with and without providing semantic cues [56]. According to the aforementioned studies' authors, the smell identification impairment underlies the recall deficits.

The second type of memory function related to olfaction, which is affected by AD, is an ability to recognize smells [57]. Deficits of this ability have been shown in patients at mild and moderate stages of AD, when both short (15-30 seconds) and long (10-20 minutes) time intervals of the smell presentation were employed [43]. Again, it is interesting to note that AD patients have limited trust in their olfactory judgments even when they remember the smells correctly [24]. Olfactory memory deficits occur sooner in the progression of AD compared with visual memory. They can be diagnosed at very early stages before changes in olfactory sensitivity and visual memory are visible.

CONCLUSIONS

In this article, the authors presented information suggesting significant clinical advantages as a result of paying attention to olfactory function in geriatric patients, especially those at risk for AD or those currently suffering from it. The olfactory ability assessment allows one to predict the probability of a conversion from MCI to AD and to estimate, to some degree, the speed of disease progression within patients who have already been diagnosed with AD. Olfactory impairment occurs in the early, preclinical stage of the disease and precedes the appearance of cognitive symptoms. It affects a significant proportion of patients suffering from MCI and the majority of patients diagnosed with AD. The clinical picture includes impairment of detection, identification and differentiation of smells as well as damage of the semantic and episodic memory of smells. Some researchers find that olfactory impairment is a better predictor of the development of dementia than mea-

być jedną z przyczyn pogorszonej identyfikacji zapachów w AD, przy czym według nich wymagane jest uszkodzenie komponentu metapoznawczego, aby powstało pełne zaburzenie identyfikacji węchowej.

Stwierdzono, że trudności pacjentów z AD w identyfikacji i rozróżnianiu zapachów wynikają z uszkodzenia struktury pamięci semantycznej zapachów – badani tracą zdolność pamiętania o relacjach między zapachami [24]. Co ciekawe, nie zaobserwowano takich zmian w odniesieniu do kolorów. O istotnej roli uszkodzenia pamięci semantycznej w obrazie klinicznym zaburzeń węchowych w przebiegu AD świadczy to, że powiązana z nią pamięć epizodyczna zapachów również wykazuje znaczne pogorszenie. Pacjenci z AD zasadniczo nie są w stanie werbalnie przypomnieć sobie kolejności prezentowanych im zapachów i nawet zwiększanie liczby prób nie prowadzi do poprawy wykonania zadania. Trudności te obejmują zadania bazujące na natychmiastowym i odroczonym przypomnianiu, zarówno z użyciem wskazówek semantycznych, jak i bez nich [56]. Według autorów zaburzenia zdolności identyfikowania zapachów leżą u podstaw deficytów przypomniania.

Drugim typem funkcji pamięciowej związanej z funkcjonowaniem węchowym, który jest dotknięty w przebiegu AD, jest zdolność rozpoznawania zapachów [57]. Deficyty tej sprawności zostały wykazane u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią AD w przypadku użycia zarówno krótkich (15–30 s), jak i dłuższych (10–20 min) interwałów czasowych prezentacji zapachów [43]. Co ciekawe, pacjenci z AD mają ograniczone zaufanie do własnych rozpoznań węchowych nawet wtedy, gdy pamiętają zapachy prawidłowo [24]. Zaburzenia pamięci węchowej pojawiają się szybciej w przebiegu AD w porównaniu z pamięcią wzrokową, już na bardzo wczesnym etapie, zanim są widoczne zmiany w obrębie wrażliwości węchowej i pamięci wzrokowej.

PODSUMOWANIE

W artykule przedstawiono informacje wskazujące na istotne korzyści kliniczne płynące ze zwrócenia uwagi na funkcjonowanie węchowe pacjentów geriatrycznych, a w szczególności pacjentów zagrożonych AD lub już na nią chorujących. Ocena sprawności węchowej pozwala przewidywać prawdopodobieństwo konwersji z MCI w AD oraz szacować do pewnego stopnia tempo progresji u osób z już zdiagnozowaną AD. Zaburzenia węchowe w AD występują na wczesnym, przedklinicznym etapie jej rozwoju i poprzedzają wystąpienie objawów poznawczych. Dotykają znaczącego odsetka pacjentów cierpiących na MCI i większości pacjentów ze zdiagnozowaną AD. Obraz kliniczny obejmuje zaburzenia detekcji, identyfikacji i rozróżniania zapachów, a także uszkodzenia semantycznej i epizodycznej pamięci węchowej. Niektórzy badacze uważają, że zaburzenia węchowe mogą być lepszym predyktorem rozwoju otępienia niż klasyczne

surement of classic cognitive functions. It is very important to use objective tests rather than relying on patients' self-evaluation, because it is unreliable and is more closely associated with upper respiratory tract patency rather than the actual olfactory function state. If the olfactory impairment has been diagnosed, another symptom increasing the likelihood of the neurodegenerative process presence is a lack of recognition of the impairment. If a patient has been diagnosed with mild cognitive impairment and genetic predispositions toward AD have been confirmed, the olfactory impairment can be considered a prodromal symptom of dementia.

metody badania funkcji poznawczych. Bardzo ważne jest stosowanie obiektywnych metod testowych, a nie poleganie na samoocenie pacjentów, gdyż jest ona nierzetelna i bardziej związana z odczuciem drożności górnych dróg oddechowych niż rzeczywistą sprawnością węchową. W przypadku potwierdzenia obecności takich zaburzeń kolejnym objawem zwiększającym prawdopodobieństwo rozwoju procesu neurodegeneracyjnego jest stwierdzenie braku świadomości zaburzeń. Jeśli u osoby badanej zdiagnozowano MCI i/lub genetyczne predyspozycje do AD, zaburzenia węchowe można traktować jako objaw prodromalny procesu otępiennego.

Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

Absent./Nie występuje.

References/Piśmiennictwo

1. Attems J, Walker L, Jellinger KL. Olfaction and Aging: a Mini-Review. *Gerontology* 2015; 61: 485-490.
2. Reden J, Draf C, Frank R, Hummel T. Comparison of clinical tests of olfactory function. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 927-931.
3. Frasnelli J, Lague-Beauvais M, LeBlanc J, Alturki AY, Champoux MC. Olfactory function in acute traumatic brain injury. *Clin Neurol and Neurosurgery* 2016; 140: 68-72.
4. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of Overall Olfactory Function. *Chem Senses* 2003; 28: 691-694.
5. Makowska I, Kłoszewska I, Grabowska A. Zaburzenia węchu w przebiegu fizjologicznego starzenia i w chorobie Alzheimera. *Psychogeriatrya Polska* 2008; 5: 47-57.
6. Suwalska J, Łojko D, Wieczorowska-Tobis K, Suwalska A. Identyfikacja zapachów a łagodne zaburzenia poznawcze. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2015; 10: 69-77.
7. Herz RS, Engen T. Odor memory: Review and analysis. *Psychon Bull Rev* 1996; 3: 300-313.
8. Kovacs T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2004; 3: 215-232.
9. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 2001; 111: 9-14.
10. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, et al. Olfactory deficits in patients with Mild Cognitive Impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psych* 2000; 157: 1399-1405.
11. Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK. Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses* 2004; 29: 547-554.
12. Larsson M, Semb H, Winblad B. Odor identification in normal aging and early Alzheimer's disease: effects of retrieval support. *Neuropsychology* 1999; 13: 47-53.
13. Royall DR, Chiodo LK, Polk MS. Severe dysosmia is specifically associated with Alzheimer-like memory deficits in non-demented elderly retirees. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 68-73.
14. Jayant MP, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. The rate of age-related olfactory decline among the general population of older U.S. Adults. *J Gerontol A: Biol Sci and Med Sci* 2005; 70: 1435-1441.
15. Larsson M, Finkel D, Pedersen NL. Odor identification influences of age, gender, cognition, and personality. *J Geront Series B: Psychol Sci Soc Sci* 2000; 55: P304-P310.
16. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in Psychology* 2014; 5: 1-20.
17. 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. *Arch Clin Neuropsychol* 2011; 26: 260-269.
18. Wehling EI, Lundervold AJ, Nordin S, Wollschlaeger D. Longitudinal changes in familiarity, free and cued odor identification, and edibility judgments for odors in aging individuals. *Chem Senses* 2016; 41: 155-161.
19. Doty RL, Riklan M, Deems DA, Reynolds C, Stellar S. The olfactory and cognitive deficits in Parkinson's disease: Evidence for independence. *Ann Neurol* 1989; 25: 166-171.

20. Orfei MD, Robinson RG, Bria P, Caltagirone C, Spalletta G. Unawareness of illness in neuropsychiatric disorders. Phenomenological certainty versus etiopathogenic vagueness. *Neuroscientist* 2008; 14: 203-211.
21. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, et al. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; 288: 2307-2312.
22. Nordin S, Monsch A, Murphy C. Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: Discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1995; 50B: 187-192.
23. White TL, Kurtz DB. The relationship between meta-cognitive awareness of olfactory ability and age in people reporting chemosensory disturbances. *Am J Psychol* 2003; 116: 99-110.
24. Nordin S, Murphy C. Odor Memory in Alzheimer's Disease. In: *Olfaction, Taste, and Cognition*. Rouby C, Schaal B, Dubois D, Gervais R, Holley A (eds.). Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
25. Swan GE, Carmeli D. Impaired olfaction predicts cognitive decline in non-demented older adults. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 58-67.
26. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, Camacho Y, Pelton G, et al. Functional deficits in patients with Mild Cognitive Impairment: Prediction of AD. *Neurology* 2002; 58: 758-764.
27. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of Overall Olfactory Function. *Chem Senses* 2003; 28: 691-694.
28. Martin GN. *The Neuropsychology of Smell and Taste*. New York: Psychology Press, 2013.
29. Hawkes Ch. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003; 18: 361-372.
30. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 205-211.
31. Scalco MZ, Streiner D, Rewilak D, Castel S, Van Reekum R. Smell test predicts performance on delayed memory test in elderly with depression. *Int J Geriatr Psych* 2009; 24: 376-381.
32. Gray AJ, Staples V, Murren K, Dhariwal A, Bentham P. Olfactory identification is impaired in clinic-based patients with vascular dementia and senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psych* 2001; 16: 513-517.
33. Velayudhan L, Pritchard M, Lovestone S. Smell identification test as progression marker in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2013; 25: 1157-1166.
34. Parks DC, Bischof GN. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15: 109-119.
35. Fagundo AB, Jiménez-Murcia S, Giner-Bartolomé C, Islam MA, de la Torre R, et al. Modulation of Higher-Order Olfaction Components on Executive Functions in Humans. *PLoS One* 2015; 10: e0130319.
36. Van Gool WA. Can We Prevent, Delay, or Shorten the Course of Dementia? *PLoS Med* 2006; 3: e430.
37. Brayne C, Gao L, Dewey M, Matthews FE; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study Investigators. Dementia before death in ageing societies – The promise of prevention and the reality. *PLoS Med* 2006; 3: e397.
38. Boyle PA, Wilson RS, Yu L, Barr AM, Honer WG. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. *Ann Neurol* 2013; 74: 478-489.
39. Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, McCormick WC, McCurry SM, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon 4 status. *Neurology* 1999; 53: 1480-1487.
40. Corneveaux JJ, Myers AJ, Allen AN, et al. Association of CR1, CLU and PICALM with Alzheimer's disease in a cohort of clinically characterized and neuropathologically verified individuals. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3295-3301.
41. Doty R. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: Is it viable? *Ann Neurol* 2008; 63: 7-15.
42. Suzuki Y, Yamamoto S, Umegaki H, Onishi J, Mogi H. Smell identification test as an indicator for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psych* 2004; 19: 727-733.
43. Knupfer L, Spiegel R. Differences in olfactory test performance between normal aged, Alzheimer, and vascular type dementia individuals. *Int J Geriatr Psych* 1986; 1: 3-14.
44. Zatorre RJ, Jones-Gotman M. Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Brain* 1991; 114: 71-84.
45. Alvarado-Martínez R, Salgado-Puga K, Peña-Ortega F. Amyloid beta inhibits olfactory bulb activity and the ability to smell. *PLoS One* 2013; 8: e75745.
46. Lehrner JP, Brücke T, Dal-Bianco P, Gatterer G, Kryspin-Exner I. Olfactory functions in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Chem Senses* 1997; 22: 105-110.
47. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology* 2002; 58: 758-764.
48. Wilson DA, Stevenson RJ. *Learning to Smell. Olfactory Perception from Neurobiology to Behavior*. Baltimore: The John Hopkins University Press, 2006.
49. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33: 599-614.
50. Bacon AW, Bondi MW, Salmon DP, Murphy C. Very early changes in olfactory function due to Alzheimer's disease and the role of apolipoprotein E in olfaction. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855: 723-731.
51. Pause BM, Miranda A, Goeder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psych Res* 2001; 35: 271-277.
52. Sivam A, Wroblewski KE, Alkorta-Aranburu G, et al. Olfactory dysfunction in older adults is associated with feelings of depression and loneliness. *Chem Senses* 2016; 41: 239-299.

53. Naudin M, Mondon K, El-Hage W, Desmidt T, Jaafari N. Long-term odor recognition memory in unipolar major depression and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2014; 220: 861-866.
54. Larsson M. Semantic factors in episodic recognition of common odors in early and late adulthood: a review. *Chem Senses* 1997; 22: 623-633.
55. Morgan CD, Nordin S, Murphy C. Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: Impact of lexical functioning and detection sensitivity. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17: 793-803.
56. Razani J, Chan J, Nordin S, Murphy C. Semantic networks for odors and colors in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2010; 24: 291-299.
57. Larsson M, Backman L. Age-related differences in episodic odor recognition: the role of access to specific odor names. *Memory* 1997; 5: 361-337.